

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/009547 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07D 209/34**,  
403/12, 401/12, 409/12, 405/12, A61K 31/404, 31/4045,  
A61P 35/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007961

(22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Juli 2003 (22.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 33 366.1 23. Juli 2002 (23.07.2002) DE  
103 28 533.4 24. Juni 2003 (24.06.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH  
& CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **ROTH, Gerald, Jür-  
gen** [DE/DE]; Akazienweg 47, 88400 Biberach (DE).  
**HECKEL, Armin** [DE/DE]; Geschwister-Scholl-Str. 71,  
88400 Biberach (DE). **KLEY, Jörg** [DE/DE]; Poststrasse  
5/4, 88441 Mittelbiberach (DE). **LEHMANN-LINTZ,  
Thorsten** [DE/DE]; Ameisenberg 1, 88416 Ochsen-  
hausen (DE). **HILBERG, Frank** [DE/AT]; Pilgramgasse

18/22, A-1050 Wien (AT). **TONTSCH-GRUNT, Ul-  
rike** [AT/AT]; Oetkerweg 23, A-2500 Baden (AT). **VAN  
MEEL, Jacobus (Jacques), C.A.** [NL/AT]; Weisses  
Kreuz Gasse 61, A-2340 Moedling (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,  
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

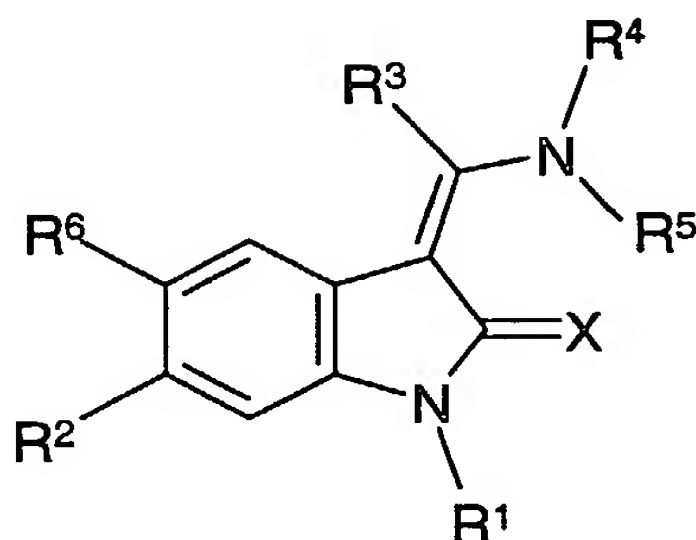
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: INDOLINE DERIVATIVES SUBSTITUTED IN POSITION 6, PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICA-  
MENTS

(54) Bezeichnung: IN 6-STELLUNG SUBSTITUIERTE INDOLINONDERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND IHRE VER-  
WENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to indoline derivatives substituted in position 6 of general formula (I) wherein R<sub>1</sub> - R<sub>6</sub> and X are defined in Claim 1, the tautomers, enantiomers thereof, the mixtures and salts thereof, especially physiologically compatible salts which have valuable pharmaceutical properties, especially an inhibiting effect on various receptor tyrosine kinases and on the proliferation of endothelial cells and various tumor cells, medicaments containing said compounds, the use thereof and a method for the production thereof.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung be-  
trifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der allge-  
meinen Formel (I), in der R<sub>1</sub> bis R<sub>6</sub> und X wie im Anspruch

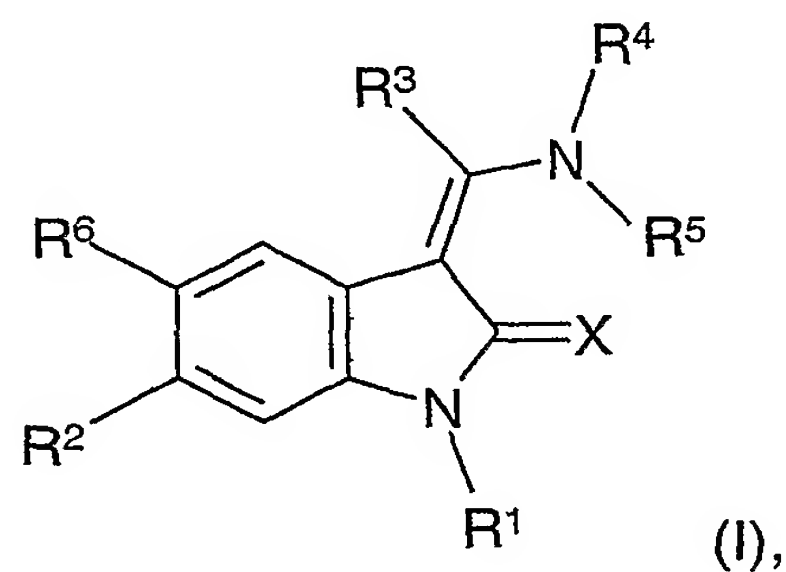
1 definiert sind, deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch  
verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf ver-  
schiedene Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie auf die Proliferation von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen, diese Verbin-  
dungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

WO 2004/009547 A1

In 6-Stellung substituierte Indolinonderivate, ihre Herstellung und  
ihre Verwendung als Arzneimittel

---

Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinonderivate der allgemeinen Formel



deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die

diese pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ausserdem die physiologisch verträglichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen, die diese Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, die zusätzlich gegebenenfalls einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthalten, sowie deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels, welches insbesondere zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin die Verfahren zur Herstellung dieses Arzneimittels, welche insbesondere dadurch gekennzeichnet sind, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen oder deren physiologisch verträglichen Salze in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet werden.

I. In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoffatom,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>2</sup> ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

R<sup>3</sup> eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-amino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-gruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe oder eine

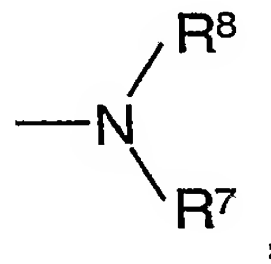
durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-, N-[ω-Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl]-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C<sub>3-4</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-,



Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-(C<sub>2-3</sub>-alkyl)}-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-gruppe und

R<sup>8</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, ω-[Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino]-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, ω-[Mono-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino]-C<sub>2-3</sub>-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-carbonyl-, (C<sub>4-6</sub>-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest R<sup>4</sup> enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat,

$R^5$  ein Wasserstoffatom und

$R^6$  ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Imino-gruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in-vivo in eine Imino- oder Amino-gruppe überführbaren Gruppe,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

II. Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen X,  $R^1$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie unter I. definiert sind und:

II.i.  $R^2$  und  $R^4$  wie unter I. definiert sind und

$R^3$  eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine  $C_{1-3}$ -Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe ist, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-amino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-gruppe,

substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können;

II.ii. R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> wie unter I. definiert sind und

R<sup>3</sup> eine

durch eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

durch eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe,

durch eine Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-gruppe,

substituierte Phenylgruppe bedeutet;

II.iii. R<sup>2</sup> und R<sup>4</sup> wie unter I. definiert sind und

R<sup>3</sup> eine durch eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe substituierte Phenylgruppe bedeutet;

II.iv R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> wie unter I. definiert sind und

R<sup>2</sup> ein Fluor- oder Chlor-atom ist;

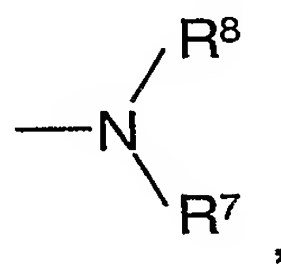
II.v. R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie unter I. definiert sind und

R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe oder eine

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-, N-[ω-Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl]-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C<sub>3-4</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-(C<sub>2-3</sub>-alkyl)}-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-gruppe und

R<sup>8</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, ω-[Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino]-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, ω-[Mono-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino]-C<sub>2-3</sub>-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-carbonyl-, (C<sub>4-6</sub>-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest  $R^4$  enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat.

- III. Besonders zu erwähnende Untergruppen von besonders bevorzugten Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen in denen:
- III.i. X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie unter I. definiert sind,  $R^3$  wie unter II.i. definiert ist, und  $R^4$  wie unter II.v. definiert ist;
  - III.ii. X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie unter I. definiert sind,  $R^3$  wie unter II.ii. definiert ist, und  $R^4$  wie unter II.v. definiert ist;
  - III.iii. X,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie unter I. definiert sind,  $R^3$  wie unter II.iii. definiert ist, und  $R^4$  wie unter II.v. definiert ist;
  - III.iv. X,  $R^1$ ,  $R^5$  und  $R^6$  wie unter I. definiert sind,  $R^2$  wie unter II.iv. definiert ist,  $R^3$  wie unter II.i, II.ii. oder II.iii. definiert ist, und  $R^4$  wie unter II.v. definiert ist;

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,



R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>2</sup> ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

R<sup>3</sup> eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

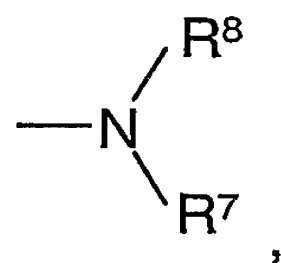
durch eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe,

substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe, die

durch eine endständig durch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminogruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-gruppe und

$R^8$  eine  $C_{1-3}$ -Alkyl- oder  $\omega$ -[Di-( $C_{1-2}$ -alkyl)-amino]- $C_{2-3}$ -alkyl-gruppe, oder eine endständig durch eine Di-( $C_{1-2}$ -alkyl)-amino-, Piperazino- oder 4-( $C_{1-3}$ -Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte  $C_{1-3}$ -Alkyl-carbonylgruppe bedeuten, substituiert ist,

$R^5$  ein Wasserstoffatom und

$R^6$  ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, ,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

(a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(b) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(c) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (g) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (j) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (k) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (l) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (m) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (n) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (o) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (p) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (q) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine

Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in vivo in eine Imino- oder Aminogruppe überführbaren Gruppe ,

sowie deren Salze.

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C<sub>1-6</sub>-Alkanol, ein Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein C<sub>3-9</sub>-Cycloalkanol, wobei ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>5-8</sub>-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonyl- oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl-carbonylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C<sub>4-7</sub>-Cycloalkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkenol, ein Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkenol, ein C<sub>3-5</sub>-Alkinol oder Phenyl-C<sub>3-5</sub>-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C<sub>3-8</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



in dem

R<sub>a</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe  
und

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom oder eine C<sub>1-3</sub>-Alkylgruppe darstellen,

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder

Pyridinoylgruppe oder eine C<sub>1-16</sub>-Alkyl-carbonylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-16</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl-C<sub>1-6</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-Alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-C<sub>2-4</sub>-alkoxy-carbonyl- oder R<sub>a</sub>CO-O-(R<sub>b</sub>CR<sub>c</sub>)-O-CO-Gruppe, in der

R<sub>a</sub> eine C<sub>1-8</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe,

R<sub>b</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, C<sub>5-7</sub>-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R<sub>c</sub> ein Wasserstoffatom, eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl- oder R<sub>a</sub>CO-O-(R<sub>b</sub>CR<sub>c</sub>)-O-Gruppe, in der R<sub>a</sub> bis R<sub>c</sub> wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

und zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

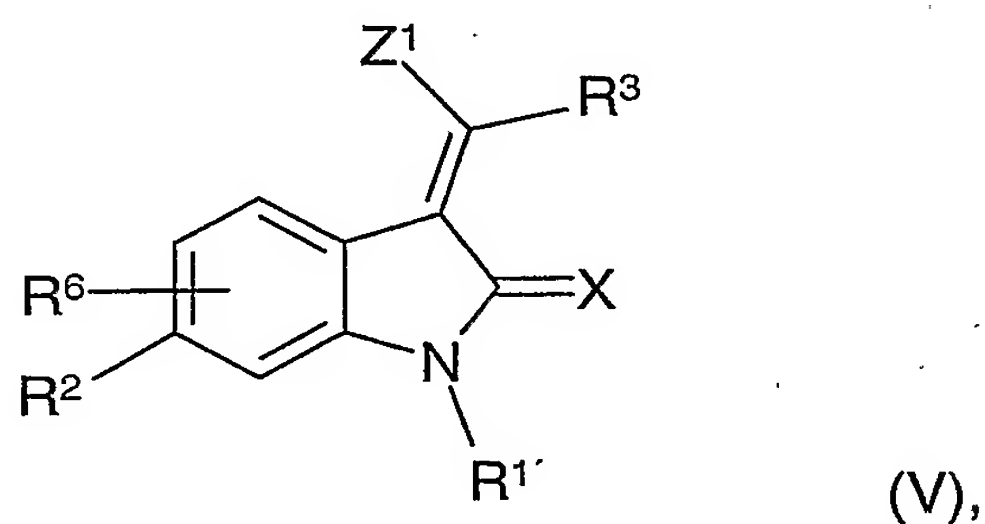
Als bevorzugte Prodrugs-Reste für eine Carboxygruppe kommt eine C<sub>1-6</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxy-carbonyl-, Isopropyloxy-carbonyl-, n-Butyloxy-carbonyl-, n-Pentyloxy-carbonyl-, n-Hexyloxy-carbonyl- oder Cyclohexyloxy-carbonylgruppe oder Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe und

für eine Imino- oder Aminogruppe eine C<sub>1-9</sub>-Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propyloxy-carbonyl-, Isopropyloxy-carbonyl-, n-Butyloxy-carbonyl-, n-Pentyloxy-carbonyl-, n-Hexyloxy-carbonyl-, Cyclohexyloxy-carbonyl-, n-Heptyloxy-carbonyl-, n-Octyloxy-carbonyl- oder n-Nonyloxy-carbonylgruppe, eine

Phenyl- $C_{1-3}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine  $C_{1-3}$ -Alkylgruppe substituierte Phenylcarbonylgruppe wie die Benzoyl- oder 4-Ethyl-benzoylgruppe, eine Pyridinoylgruppe wie die Nicotinoylgruppe, eine  $C_{1-3}$ -Alkylsulfonyl-n- $C_{2-3}$ -alkoxy-carbonyl- oder  $C_{1-3}$ -Alkoxy- $C_{2-3}$ -alkoxy- $C_{1-4}$ -alkoxy-carbonylgruppe wie die 2-Methylsulfonylethoxycarbonyl- oder 2-(2-Ethoxy)-ethoxycarbonylgruppe in Betracht.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

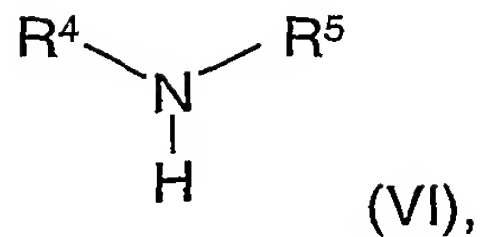
die Reste  $Z^1$  und  $R^3$  gegebenenfalls die Positionen tauschen können,  
 $X$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^6$  wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$  die für  $R^1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei  $R^1$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,  
 und  $Z^1$  ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



16



in der

$\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  wie eingangs erwähnt definiert sind,  
und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzyloxybenzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylenchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet  $\text{Z}^1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel V ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet  $\text{Z}^1$  in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z.B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/-Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

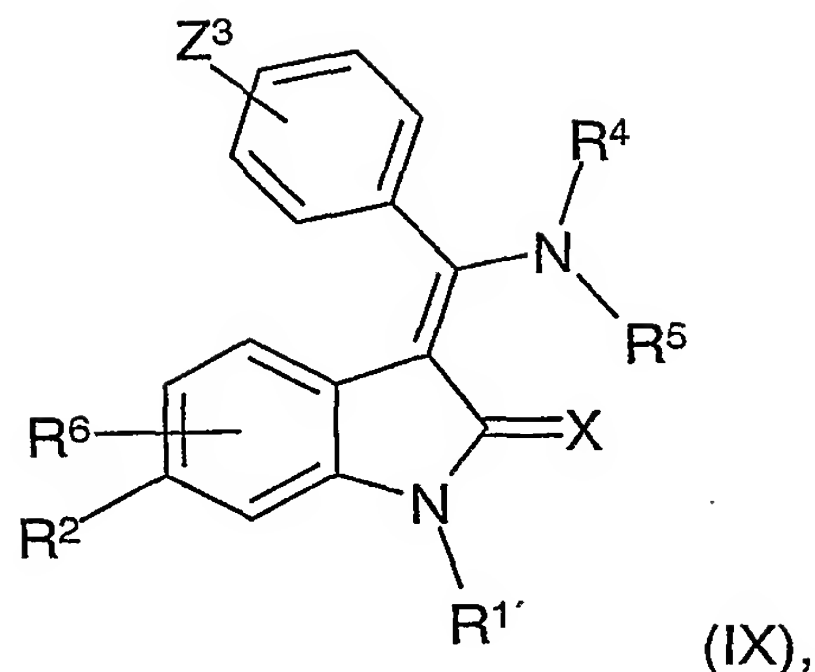
oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetzten Amins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>3</sup> eine durch eine Carboxy-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

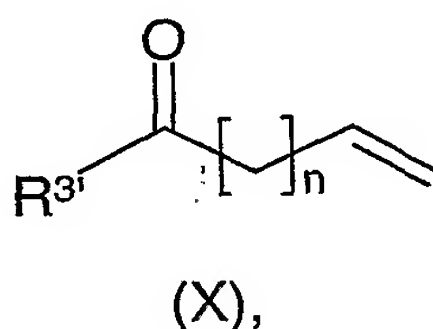
18



in der

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$  die für  $R^1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei  $R^{1'}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und  $Z^3$  eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel



in der

$R^{3'}$  eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkylamino)- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe und  $n$  die Zahl 0 oder 1 bedeutet.

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise unter Palladium-Katalyse, beispielsweise mit Palladium(II)-acetat, Palladium(II)-chlorid, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-acetat, Bis-(triphenylphosphin)-palladium(II)-chlorid, Palladium/Aktivkohle, Bis-[1,2-Bis-(diphenylphosphino)-ethan]-palladium(0), Dichloro-(1,2-bis-(diphenylphosphino)-ethan)-palladium(II), Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium(0), Tris-(dibenzyliden-aceton)-dipalladium(0), 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-ferrocen-dichloro-palladium(II) oder Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium(0)-Chloroform-Addukt in Gegenwart einer

Base wie Triethylamin, Diisopropyl-ethylamin, Lithiumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat und einem Liganden wie Triphenylphosphin, Tri-ortho-tolyl-phosphin oder Tri-(tert.butyl)-phosphin in Lösungsmitteln wie Acetonitril, N-Methyl-pyrrolidinon, Dioxan oder Dimethylformamid und deren Gemische.

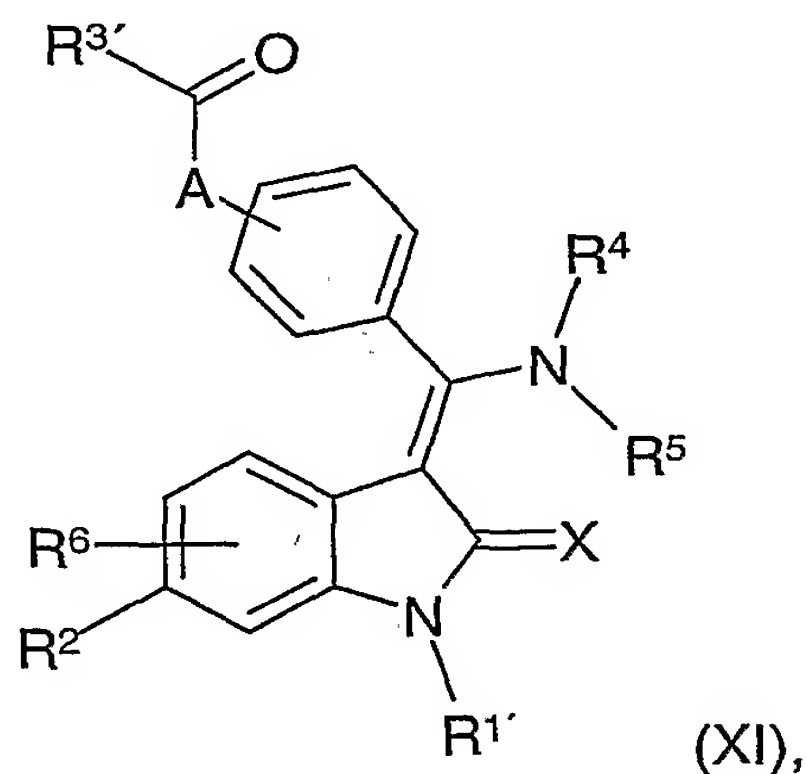
Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^3$  eine durch

Carboxy- $C_{1-3}$ -alkyl-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, Aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl-, ( $C_{1-3}$ -Alkylamino)-carbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonyl- $C_{1-3}$ -alkyl- gruppen,

substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$  die für  $R^1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei  $R^{1'}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

A eine C<sub>2-3</sub>-Alkenylgruppe und  
R<sup>3</sup> eine Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-  
gruppe darstellt.

Die Hydrierung erfolgt vorzugsweise mittels katalytischer Hydrierung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Platin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Dialkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Alkylierung in eine entsprechende Trialkylammoniumverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Amino-carbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cyanogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Arylalkyloxygruppe enthält, so kann diese mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxycarbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine durch eine Amino-, Alkyl-amino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_4$  eine durch eine Amino-, Alkyl-amino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.



Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Die anschließende Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan, Aceton oder Acetonitril in Gegenwart von Alkylierungsmitteln wie Alkyljodiden, Alkylbromiden, Alkylchloriden, Alkyl-methansulfonsäureestern, Alkyl-para-toluolsulfonsäureestern oder Alkyltrifluoracetaten bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 60°C, durchgeführt.

Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Die Umsetzung mit

der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittel, durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z.B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benz-

triazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methyl-morpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Hydrierung einer Cyanogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Methylenchlorid, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig

gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die,



falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure, Phenylsulfonsäure oder L-(+)-Mandelsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.



Für Verbindungen der allgemeinen Formel I, die 2 oder mehr saure oder basische Gruppen enthalten, kommen auch Salze mit 2 oder mehr anorganischen oder organischen Basen oder Säuren in Betracht (sog. Disalze etc.).

Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln V bis XI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 44 003 beschrieben.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R und HGFR, Flt-3, und auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10 % foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50  $\mu$ M  $\beta$ -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15  $\mu$ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100  $\mu$ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflaschen (0.2 % Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5 % CO<sub>2</sub> in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d.h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels

Trypsin/EDTA von den Kulturflaschen abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden  $2,5 \times 10^3$  Zellen pro well ausgesät.

Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF<sub>165</sub> (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 µg/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100 % Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3 % betrug.

Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden <sup>3</sup>H-Thymidin (0.1 µ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β-counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50 % hemmt (IC<sub>50</sub>), abgeleitet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen einen IC<sub>50</sub> zwischen 50 µM und 1 nm auf.

Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumorphprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58-61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353-365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27-31, (1995); Carmeliet P & Rakeh J., Nature 407, 249-257, (2000)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M.S. et al., Cell 88, 277-285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002-2007, (1996)).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z.B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kaposi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Oesophaguskarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, Pankreaskarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie z.B. multiples Myelom und akut myeloische Leukämie), Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z.B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z.B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstossungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z.B. Stents), oder anderen Erkrankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z.B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z.B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z.B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z.B. Tamoxifen), Steroiden und deren Analoga (z.B. Dexamethason), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z.B. 5-FU etc.), Zytokinen (z.B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren (z.B. EGFR-Kinase-Inhibitoren wie z.B. Iressa; Gleevec), allosterisch wirkenden Rezeptortyrosinkinase-Inhibitoren, Antikörpern (z.B. Herceptin), COX-2-Inhibitoren oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel	Name
1.0	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.2	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(Dimethylamino-methylcarbonyl)- <i>N</i> -methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.3	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.4	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)- <i>N</i> -methyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.5	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(3-Dimethylamino-propyl)- <i>N</i> -acetyl-amino)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.6	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.7	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -acetyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.8	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)- <i>N</i> -methyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.9	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
1.11	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -(2-Dimethylamino-ethyl)- <i>N</i> -methyl-carbamoyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

2.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.2	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.5	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.7	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.8	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.9	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.10	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.11	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon



3.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.13	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.14	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.15	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.16	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.17	3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.19	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.20	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.21	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.22	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon



3.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.26	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.28	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.29	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.30	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.32	3-Z-[1-Anilino-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.33	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.34	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.35	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.37	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.38	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.39	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.40	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.41	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.42	3-Z-[1-Anilino-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.43	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.44	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.45	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.46	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.47	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.48	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.49	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.50	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.51	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.52	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.53	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.54	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.55	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.56	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.57	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.59	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.60	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.61	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.62	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.63	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.64	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.65	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.66	3-Z-[1-Anilino-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.67	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.68	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.69	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.70	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.71	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.72	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.73	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.74	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

3.75	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.76	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.77	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.78	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.79	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.80	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.81	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.82	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.83	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
3.84	3-Z-[1-Anilino-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.85	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.86	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.87	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.88	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methoxycarbonylmethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.89	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethoxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.90	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.91	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.92	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
3.93	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.94	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
3.95	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
4.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon
5.0	3-Z-[1-(4-( <i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
5.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
5.3	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
5.4	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon



6.1	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
6.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
6.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
7.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
8.0	3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
9.0	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.1	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.2	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.4	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.5	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.6	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.7	3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

9.8	3-Z-[1-(4-(Amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
9.9	3-Z-[1-(4-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.5	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.6	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.7	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.8	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.9	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.10	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.11	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.12	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.13	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.14	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.15	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.17	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.19	3-Z-[1-Anilino-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.20	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.21	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.22	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.23	3-Z-[1-Anilino-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.24	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.25	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.26	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.27	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.28	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.29	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.30	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.31	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.32	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.34	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.35	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.36	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.37	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.38	3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.39	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.40	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

10.41	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.42	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.43	3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.44	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.45	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.46	3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.47	3-Z-[1-Anilino-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.48	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.49	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.50	3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.51	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.52	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-carboxymethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.53	3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.54	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

10.55	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.56	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.57	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.58	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.59	3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.60	3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.61	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
10.62	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.63	3-Z-[1-Anilino-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.64	3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.65	3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.66	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.67	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.68	3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon



10.69	3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
10.70	3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
10.71	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.72	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
10.73	3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.1	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
11.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.3	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

11.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-dimethylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-(4-methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.12	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.13	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-carbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.15	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.16	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.17	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-dimethylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.19	3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon
11.21	3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylene]-6-fluor-2-indolinon

11.22	3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.23	3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.24	3-Z-[1-(4-Methylsulfonyl-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.25	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-methylcarbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.26	3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
11.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methylcarbamoylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.0	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.1	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.2	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-benzoylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.3	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-benzoylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
12.4	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.5	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.6	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-benzoylamino-methyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.7	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-phenylacetaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.8	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-acetyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.9	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-benzoyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.10	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-propionyl-amino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.11	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-phenylacetaminomethyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.12	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.13	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.14	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-phenylacetaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.15	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.16	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.17	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-phenylacetaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.18	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.19	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.20	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.21	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.22	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.23	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.24	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(3-methylbutyryl-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.25	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.26	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.27	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

12.28	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.29	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.30	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.31	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.32	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.33	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-propionylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.34	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-benzoylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.35	3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-phenylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.36	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclopropylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.37	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclobutylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.38	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-2-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.39	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon



12.40	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-3-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.41	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-isobutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.42	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(3-methylbutyrylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.43	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-cyclohexylmethylcarbonylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.44	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-methoxyacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.45	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxybenzoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.46	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-tert.butylacetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.47	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-thiophen-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.48	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-pivaloylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.49	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-furoylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
12.50	3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(pyridin-4-yl-carbonylaminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
13.0	3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid
13.1	3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid

14.0	3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
14.1	3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

Verwendete Abkürzungen:

HOBt = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I:

2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester

Zu einer Lösung von 188 ml Malonsäuredimethylester in 970 ml N-Methylpyrrolidon werden unter Eiskühlung 185 g Kalium-*tert*-butylat gegeben und der Ansatz 2 Stunden nachgerührt. Der entstandene Brei wird im Laufe von 30 Minuten tropfenweise mit 150 ml 2,5-Difluornitrobenzol versetzt und anschließend 6 Stunden bei 85 °C nachgerührt. Die Mischung wird auf 4 Liter Eiswasser und 250 ml konzentrierte Salzsäure gegossen und mit 2 Liter Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird zweimal mit Wasser ausgerührt und anschließend in 600 ml Ethylacetat aufgenommen. Die Lösung wird mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das kristallisierte Rohprodukt wird aus 600 ml Ethylacetat/Hexan = 2:8 umkristallisiert und getrocknet.

Ausbeute: 222 g (59 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat = 5:1)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>6</sub>

Massenspektrum: m/z = 270 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen hergestellt:

(I.1) 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester

aus 2,5-Dibromnitrobenzol und Malonsäurediethylester

R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 5:1)



Massenspektrum:  $m/z = 359/361$   $[\text{M}]^+$

(I.2) 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester  
aus 4-Chlor-3-nitro-benzonitril und Malonsäuredimethylester  
 $R_f$ -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)



Massenspektrum:  $m/z = 277$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Beispiel II:

#### 4-Cyano-2-nitrophenylessigsäuremethylester

14.2 g 2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I.2) werden in 200 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 4.5 g Lithiumchlorid und 1.0 ml Wasser zugesetzt. Die Lösung wird 3.5 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 300 ml Eiswasser versetzt und für 12 Stunden stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und getrocknet.

Ausbeute: 7.7 g (68 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol) = 50:1



Massenspektrum:  $m/z = 219$   $[\text{M}-\text{H}]^-$

Beispiel III:

#### 4-Fluor-2-nitrophenylessigsäure

50.0 g 2-(4-Fluor-2-nitrophenyl)-malonsäuredimethylester (Edukt I) werden in 400 ml 6 molarer Salzsäure 20 Stunden bei 100 °C gerührt, anschließend mit 400 ml Wasser versetzt und auf 0 °C abgekühlt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser und 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 34.5 g (94 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat) = 5:2



Massenspektrum:  $m/z = 154$   $[M-COO-H]^-$

Beispiel IV:

6-Fluor-2-indolinon

119 g 4-Fluor-2-nitrophenylelessigsäure (Edukt III) werden in 600 ml Essigsäure unter Zusatz von 20 g Palladium auf Aktivkohle (10%) unter 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mit 500 ml Petrolether ausgerührt, abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 82.5 g (91 % der Theorie)

$R_f$ -Wert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

$C_8H_6FNO$

Massenspektrum:  $m/z = 150$   $[M-H]^-$

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(IV.1) 6-Brom-2-indolinon

aus 2-(4-Brom-2-nitrophenyl)-malonsäurediethylester (Edukt I.1) mit Raney-Nickel als Hydrierkatalysator

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

$C_8H_6BrNO$

Massenspektrum:  $m/z = 210/212$   $[M-H]^-$

(IV.2) 6-Cyano-2-indolinon

aus 4-Cyano-2-nitrophenylelessigsauremethylester (Edukt II) mit Palladium/Calciumcarbonat als Hydrierkatalysator

$R_f$ -Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_9H_6N_2O$

Massenspektrum:  $m/z = 157$   $[M-H]^-$

Beispiel V:

1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon

82.5 g 6-Fluor-2-indolinon (Edukt IV) werden in 180 ml Essigsäureanhydrid 3 Stunden bei 130 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt, mit 100 ml Petrolether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 64.8 g (61 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.75 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 1:1)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>FNO<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 192 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

(V.1) 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon

aus 6-Chlor-2-indolinon und Essigsäureanhydrid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.55 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:3)

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 208/210 [M-H]<sup>-</sup>

(V.2) 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon

aus 6-Brom-2-indolinon (Edukt IV.1) und Essigsäureanhydrid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Ethylacetat = 2:1)

C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>BrNO<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 253/255 [M]<sup>+</sup>

(V.3) 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon

aus 6-Cyano-2-indolinon (Edukt IV.2) und Essigsäureanhydrid

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 199 [M-H]<sup>-</sup>

Beispiel VI:

1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon



10.5 g 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1), 13.6 g 3-Iodbenzoesäure und 17.7 g TBTU werden in 100 ml Dimethylformamid vorgelegt, 35 ml Triethylamin zugegeben und das Gemisch für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand mit Wasser versetzt, abgesaugt und mit wenig Wasser, Methanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 12.9 g (59 % der Theorie)

R<sub>f</sub>-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClINO<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 438/440 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VI.1) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (4-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung nach Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.2) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Chlor-benzoesäure

(VI.3) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

(VI.4) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-cyano-2-indolinon (Edukt V.3) und 3,4-Dimethoxy-benzoesäure

(VI.5) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Fluor-benzoesäure

(VI.6) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Acetylamino-ethyl)-benzoesäure (Darstellung nach J. Am. Chem. Soc. **1943**, 65, 2377)

(VI.7) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxyphenyl)-essigsäuremethylester (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.8) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.9) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und (3-Carboxy-phenyl)-acetonitril (Darstellung nach J. Prakt. Chem. **1998**, 340, 367-374)

(VI.10) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-benzoesäure (Darstellung nach Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10, 553-557)

(VI.11) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-Iod-benzoesäure

(VI.12) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Iod-benzoesäure

(VI.13) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Iod-benzoesäure

(VI.14) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.15) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.16) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10, 553-557)

(VI.17) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Bioorg. Med. Chem. Lett **2000**, 10, 553-557)

(VI.18) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-Cyano-benzoesäure

(VI.19) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Acetylaminomethyl-benzoesäure (dargestellt nach J. Med. Chem. **1997**, 40, 4030-4052)

(VI.20) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.21) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-chlor-2-indolinon (Edukt V.1) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.22) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Ethoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

(VI.23) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-Methoxycarbonylmethyloxy-benzoesäure (Darstellung siehe Tetrahedron Letters **1998**, 39, 8563-8566)

(VI.24) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-Methoxycarbonylmethyloxy-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron Letters **1998**, 39, 8563-8566)

(VI.25) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyloxy)-benzoesäure (Darstellung siehe PCT Int. Appl. **WO9620173**, 60)

(VI.26) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-fluor-2-indolinon (Edukt V) und 4-(2-Ethoxycarbonyl-ethyloxy)-benzoesäure (Darstellung siehe PCT Int. Appl. **WO9620173**, 58)

(VI.27) 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

aus 1-Acetyl-6-brom-2-indolinon (Edukt V.2) und 4-(2-Methoxycarbonylethyl)-benzoesäure (Darstellung analog zu Tetrahedron **1997**, 53, 7335-7340)

Beispiel VII:

1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Lösung von 3.52 g 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI) und 2.72 ml Ethyldiisopropylamin in 80 ml Dichlormethan wird portionsweise mit 2.36 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat versetzt und eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden nochmals 1.4 ml Ethyldiisopropylamin und 1.2 g Trimethyloxoniumtetrafluoroborat zugegeben und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2.40 g (66 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Petrolether/Dichlormethan/Ethylacetat = 5:4:1)

C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClINO<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 438/440 [M-H]<sup>+</sup>

Fp. 185 – 187 °C

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(VII.1) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.1)

(VII.2) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-chlor-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.2)

(VII.3) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon  
(Edukt VI.3)

(VII.4) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon  
(Edukt VI.4)

(VII.5) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-fluor-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.5)

(VII.6) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-acetylamino-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.6)

(VII.7) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.7)

(VII.8) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.8)

(VII.9) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-cyanomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
(Edukt VI.9)



- (VII.10) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.10)
- (VII.11) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.11)
- (VII.12) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.12)
- (VII.13) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.13)
- (VII.14) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.14)
- (VII.15) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.15)
- (VII.16) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon  
aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.17)

(VII.17) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-2-aminoethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.16)

(VII.18) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-acetylaminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.19)

(VII.19) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.20)

(VII.20) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.21)

(VII.21) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.22)

(VII.22) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.23)

(VII.23) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-methoxycarbonylmethyloxy-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.24)

(VII.24) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(3-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.25)

(VII.25) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-ethoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt VI.26)

(VII.26) 1-Acetyl-3-[1-methoxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

aus 1-Acetyl-3-[1-hydroxy-1-(4-(2-methoxycarbonylethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon (Edukt VI.27)

#### Beispiel VIII:

##### 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

Eine Suspension von 7.0 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-methyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VI.18) und 6.39 g Phosphorpentachlorid in 150 ml Dioxan wird 6 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach Zugabe von weiteren 1.0 g Phosphorpentachlorid wird weitere 4 Stunden bei 110 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Ethylacetat gewaschen.

Ausbeute: 4.5 g (61 % der Theorie)

R<sub>F</sub>-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

#### Beispiel IX:

Die Synthesen folgender Verbindungen sind bereits in der internationalen Anmeldung WO 01/27081 beschrieben:

(IX.1) 4-(Diethylamino-methyl)-anilin

(IX.2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

(IX.3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(IX.4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

(IX.5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin

(IX.6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(IX.7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(IX.8) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin

(IX.9) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

(IX.10) N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.11) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(IX.13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(IX.14) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin

(IX.15) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

(IX.16) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin

(IX.17) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

(IX.18) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(IX.19) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.20) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

(IX.21) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

(IX.22) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

(IX.23) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

(IX.24) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(IX.25) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

(IX.26) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin

(IX.27) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin

Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(IX.28) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin

(IX.29) 4-Amino-N-(2-dimethylamino-ethyl)-N-methyl-benzamid

(IX.30) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilin

(IX.31) 4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilin

(IX.32) N-(4-Dimethylaminobutylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

(IX.33) N-[(3-Dimethylamino-propyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin



Herstellung der Endverbindungen:Beispiel 1.03-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

0.9 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3-iod-phenyl)-methylen)-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 0.5 g N-Methyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin (Edukt IX.9) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 1.5 ml Piperidin zugegeben und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den erhaltenen Niederschlag ab, wäscht ihn mit wenig Wasser, Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

Ausbeute: 0.9 g (74% der Theorie),

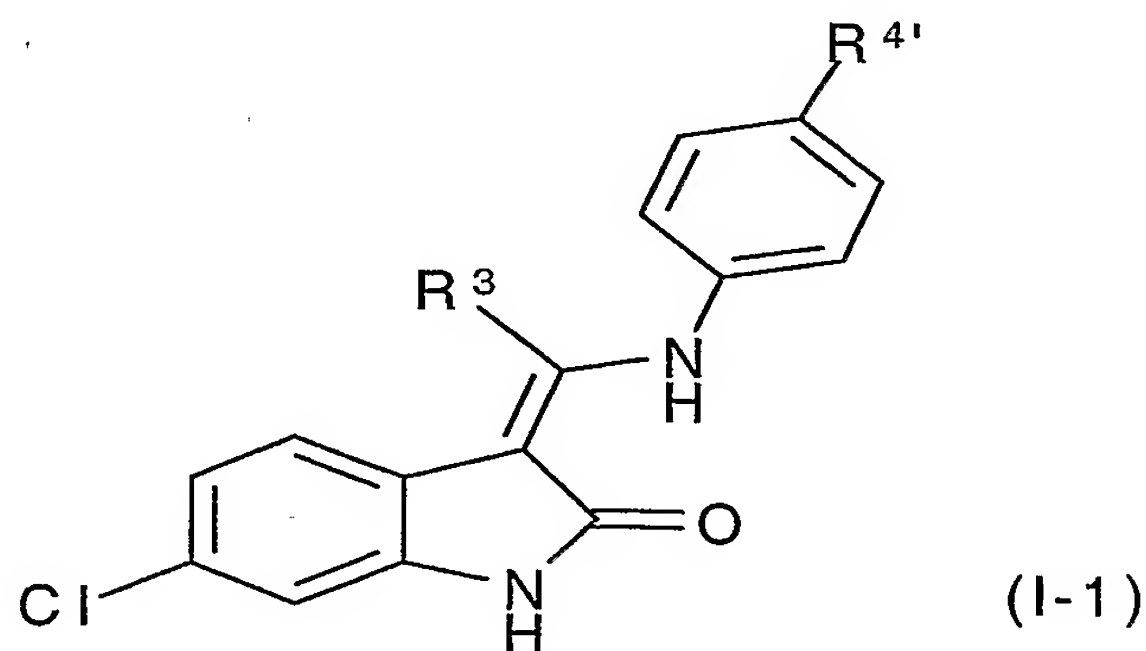
R<sub>f</sub>-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

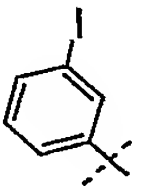
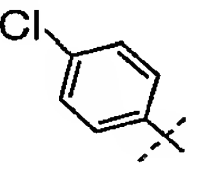
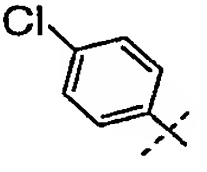
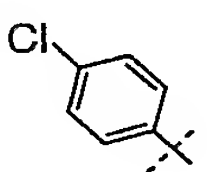
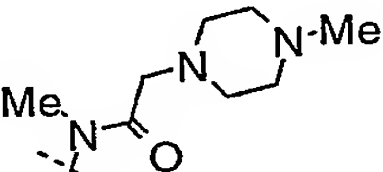
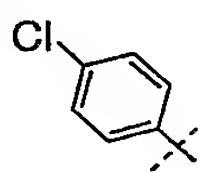
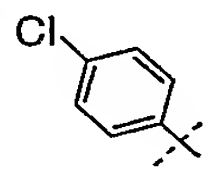
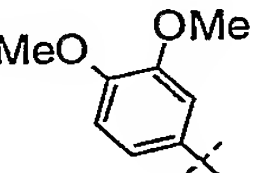
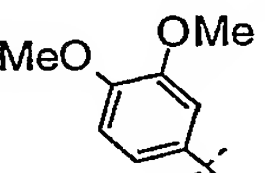
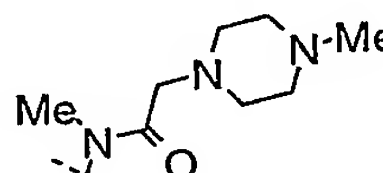
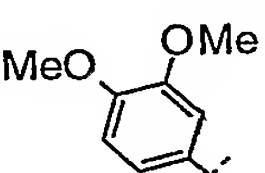
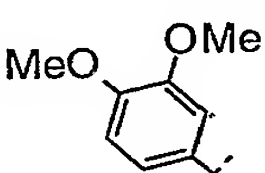
Fp. 292-294 °C

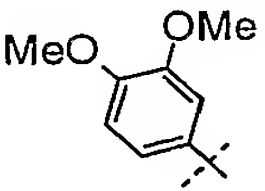
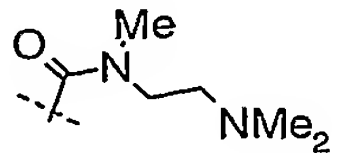
C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClIN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

Massenspektrum: m/z = 578/580 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 1.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-1 hergestellt:



Bei- spiel	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukte	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
1.1		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII IX.4	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> ClIN <sub>3</sub> O	529/531 [M+H] <sup>+</sup>	238- 240	0.30 (A)
1.2		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.2 IX.10	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	495/497 [M+H] <sup>+</sup>	277- 279	0.20 (B)
1.3		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.2 IX.6	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	507/509 [M-H] <sup>-</sup>	241- 243	0.10 (B)
1.4			VII.2 IX.19	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	548/550 [M-H] <sup>-</sup>	266- 268	0.10 (B)
1.5		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.2 IX.7	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	521/523 [M-H] <sup>-</sup>	241- 242	0.10 (B)
1.6		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.2 IX.4	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	438/440 [M+H] <sup>+</sup>	243- 244	0.10 (B)
1.7		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.3 IX.6	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	533/535 [M-H] <sup>-</sup>	128- 130	0.75 (C)
1.8			VII.3 IX.19	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	574/576 [M-H] <sup>-</sup>	208- 210	0.65 (C)
1.9		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.3 IX.2	C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	569/571 [M-H] <sup>-</sup>	198- 200	0.75 (C)
1.10		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.3 IX.4	C <sub>26</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	462/464 [M-H] <sup>-</sup>	239- 240	0.70 (C)

1.11			VII.3 IX.29	$C_{29}H_{31}ClN_4O_4$	533/535 [M-H] <sup>-</sup>	147- 149	0.70 (C)
------	---	---	----------------	------------------------	-------------------------------	-------------	-------------

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol 10:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4:1

### Beispiel 2.0

#### 3-Z-[1-(4-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.07 g 1-Acetyl-3-[1-chlor-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt VII) und 0.54 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird 1 ml 6N Natronlauge zugegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu und extrahiert dreimal mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, einrotiert und das Produkt aus Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute: 0.92 g (72% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{25}H_{21}ClN_4O$

Massenspektrum: m/z = 427/429 [M-H]<sup>-</sup>

### Beispiel 3.0

#### 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-iod-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

3.5 g 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(4-iod-phenyl)-methylen)-6-fluor-2-indolinon (Edukt VII.11) und 1.6 g 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 30 ml

Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 120°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 30 ml Methanol aufgenommen und 2 Spatelspitzen Natriummethylat zugegeben. Nach Auftreten eines gelben Niederschlags saugt man vom Lösungsmittel ab, wäscht den Rückstand mit wenig Methanol und Ether und trocknet ihn schließlich im Vakuum bei 100°C.

Ausbeute: 1.9 g (46% der Theorie),

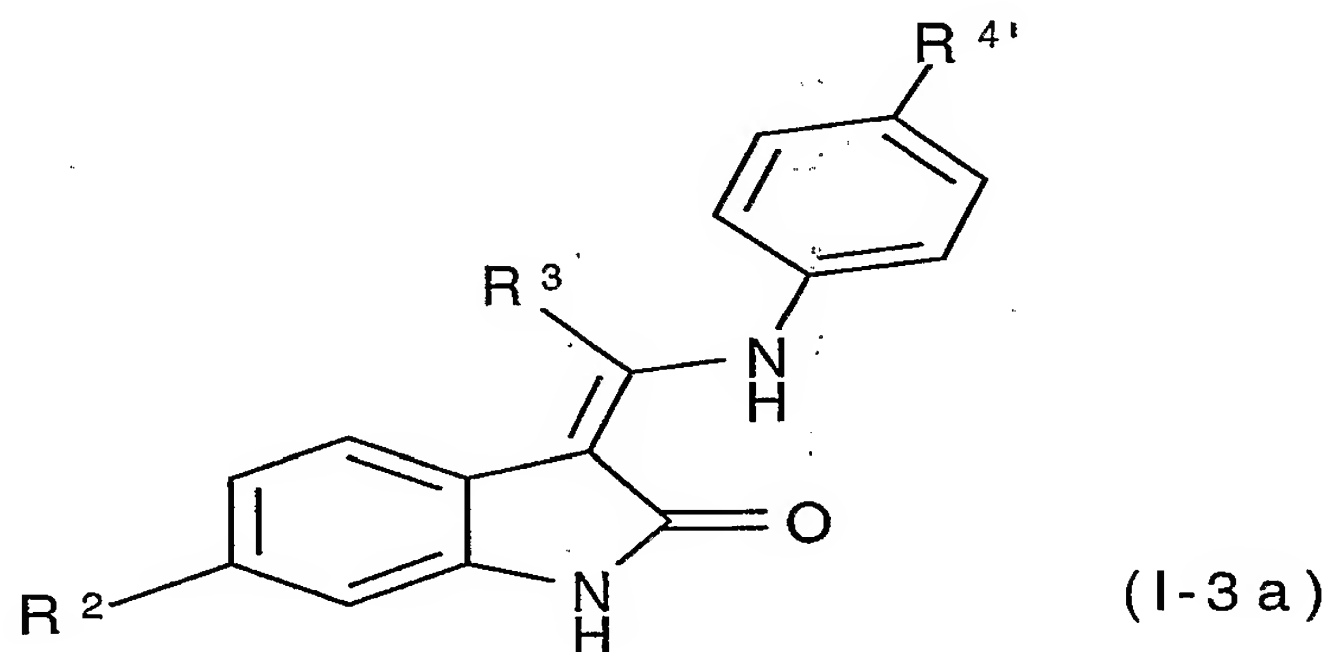
R<sub>f</sub>-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 243-246 °C

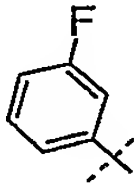
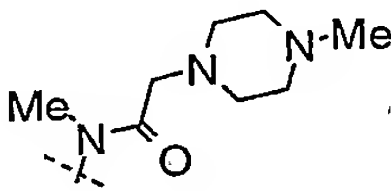
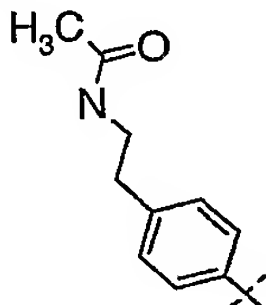
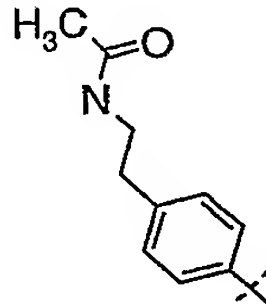
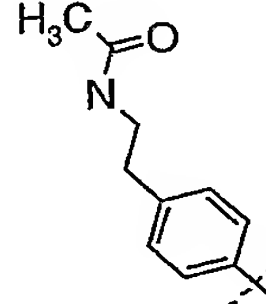
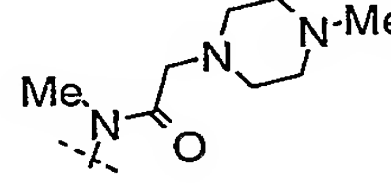
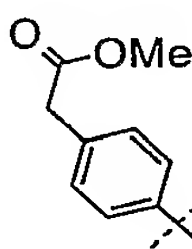
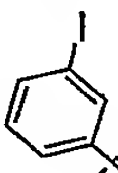
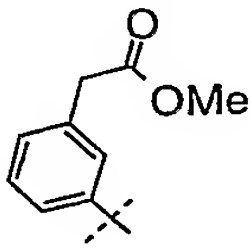
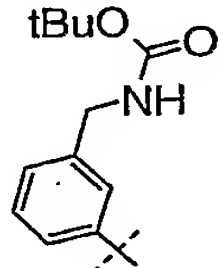
C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>FIN<sub>3</sub>O

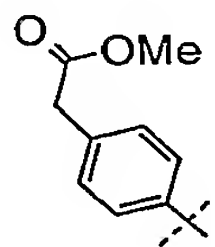
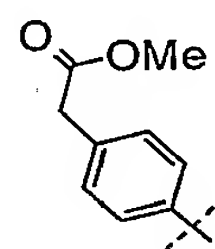
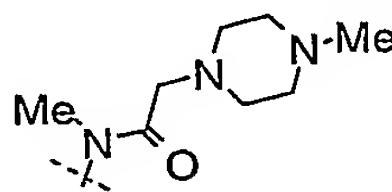
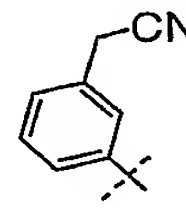
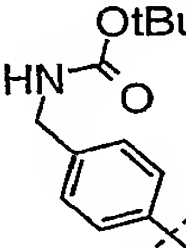
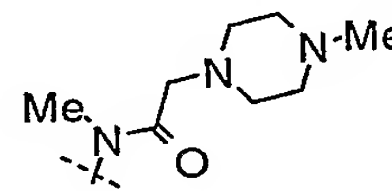
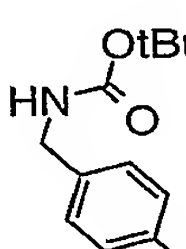
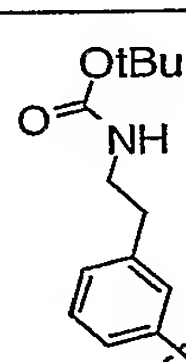
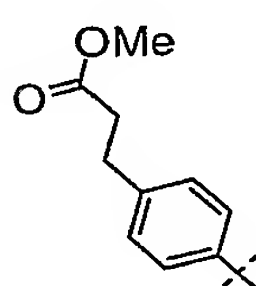
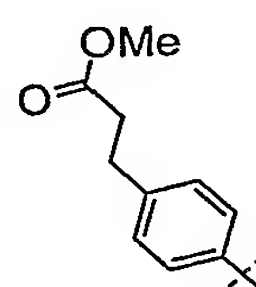
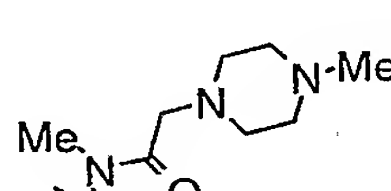
Massenspektrum: m/z = 514 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3a hergestellt:

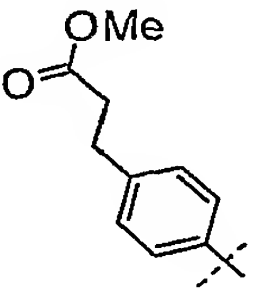
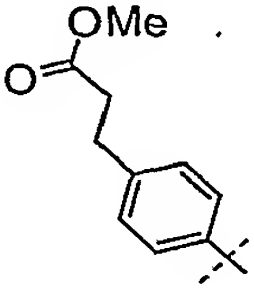
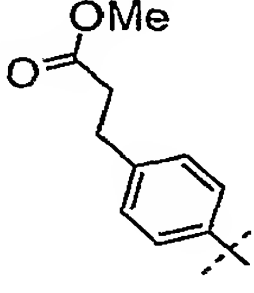
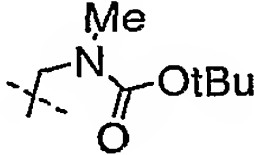
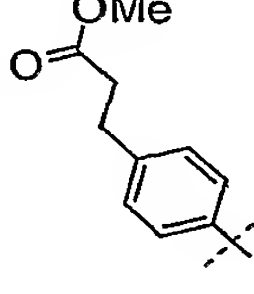
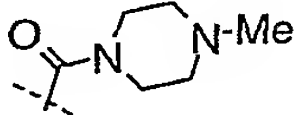
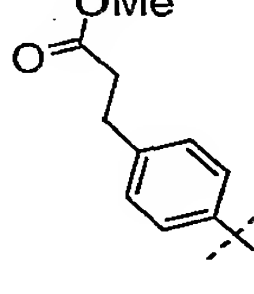
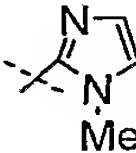
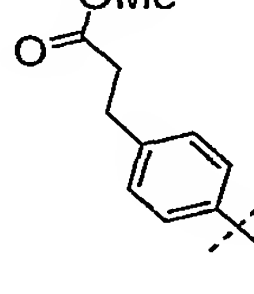
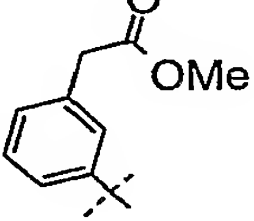
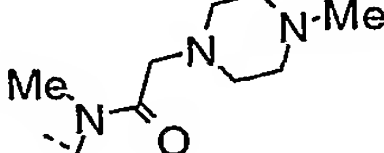
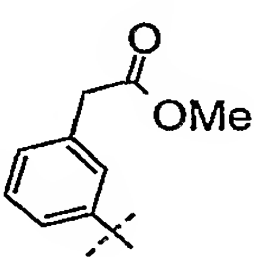


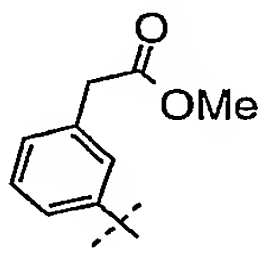
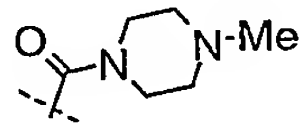
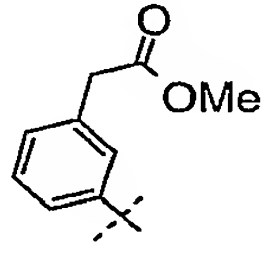
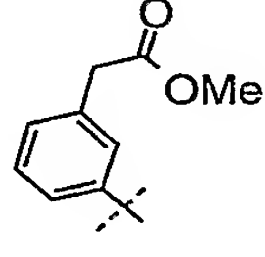
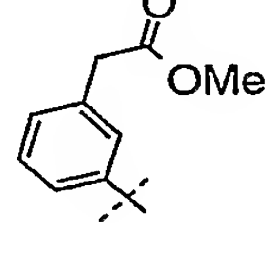
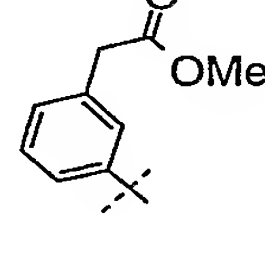
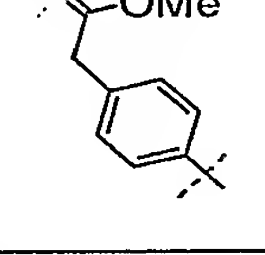
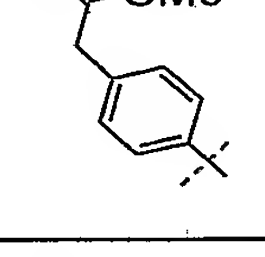
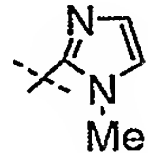
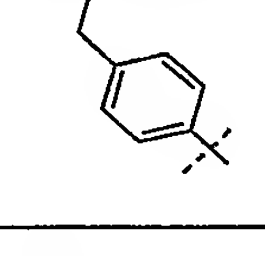
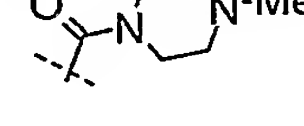
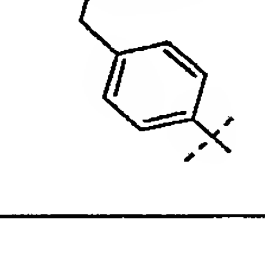
Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
3.1	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.5 IX.4	C <sub>24</sub> H <sub>21</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	404 [M-H] <sup>-</sup>	225- 227	0.20 (A)
3.2	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.5 IX.7	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	491 [M+H] <sup>+</sup>	160- 163	0.20 (A)

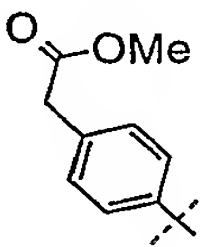
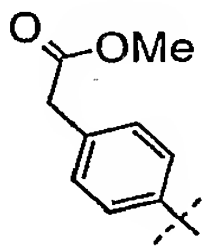
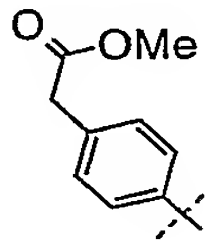
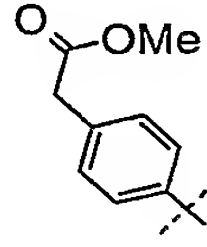
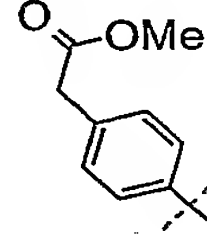
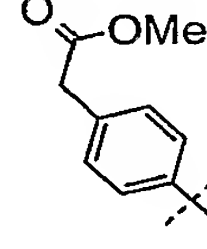
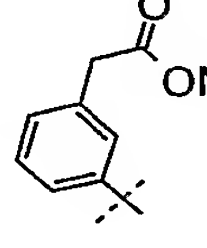
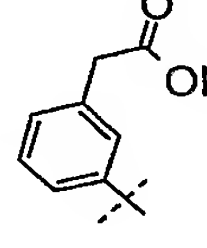
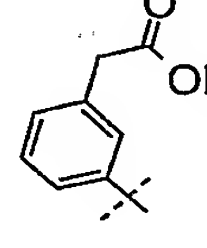
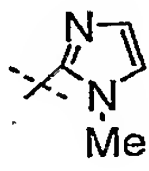
3.3	-F			VII.5 IX.19	$C_{29}H_{29}F_2N_5O_2$	518 [M+H] <sup>+</sup>	218- 220	0.40 (A)
3.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.6 IX.4	$C_{28}H_{29}FN_4O_2$	471 [M-H] <sup>-</sup>	106- 110	0.25 (A)
3.5	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.6 IX.7	$C_{32}H_{36}FN_5O_3$	558 [M+H] <sup>+</sup>	194- 196	0.25 (A)
3.6	-F			VII.6 IX.19	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 [M-H] <sup>-</sup>	238- 240	0.25 (A)
3.7	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	460 [M+H] <sup>+</sup>	173- 176	0.30 (A)
3.8	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.13 IX.4	$C_{24}H_{21}FIN_3O$	514 [M+H] <sup>+</sup>	198- 200	0.30 (B)
3.9	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_3$	458 [M-H] <sup>-</sup>	195- 198	0.25 (A)
3.10	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.8 IX.4	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 [M+H] <sup>+</sup>	230- 240	0.30 (A)

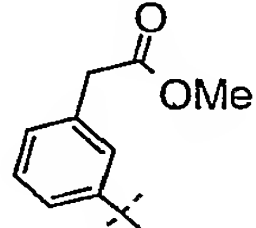
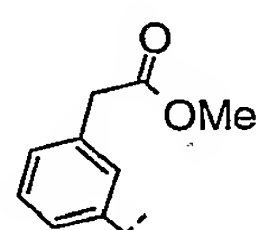
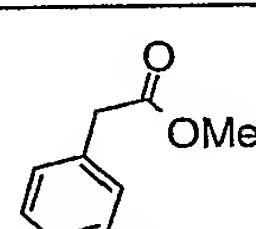
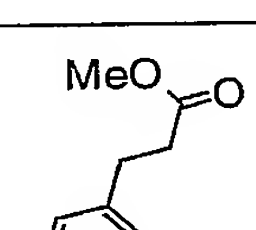
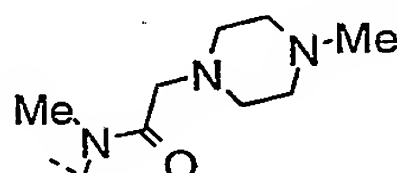
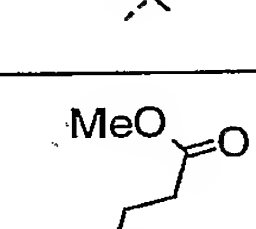
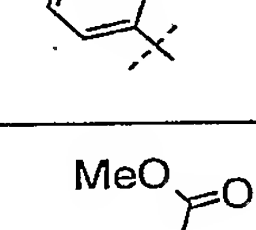
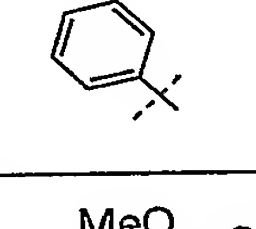
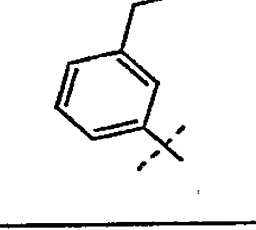
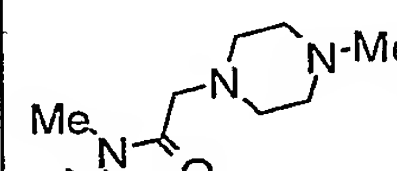
3.11	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.2	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	567 [M+H] <sup>+</sup>	188- 189	0.40 (A)
3.12	-F			VII.1 IX.19	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	572 [M+H] <sup>+</sup>	200- 203	0.35 (C)
3.13	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.9 IX.4	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O	427 [M+H] <sup>+</sup>	130- 135	0.25 (A)
3.14	-F			VII.10 IX.19	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	629 [M+H] <sup>+</sup>	215- 220	0.35 (A)
3.15	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.10 IX.4	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	517 [M+H] <sup>+</sup>	186- 190	0.35 (A)
3.16	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.17 IX.4	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	n. b.	0.40 (A)
3.17	-F		-NMe-(COMe)	VII.15 -	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	488 [M+H] <sup>+</sup>	166- 170	0.40 (A)
3.18	-F			VII.15 IX.19	C <sub>33</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	586 [M+H] <sup>+</sup>	176- 180	0.30 (A)

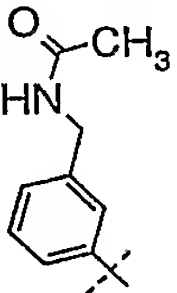
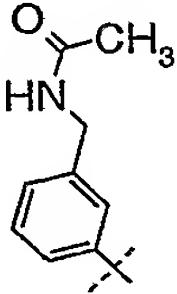
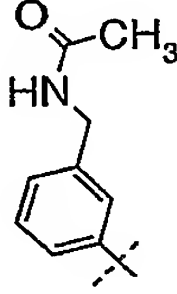
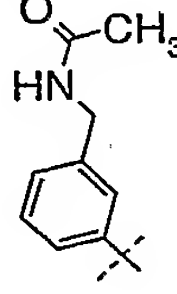
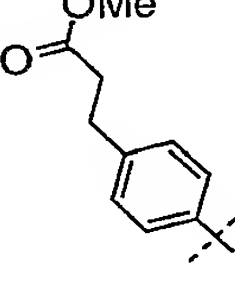
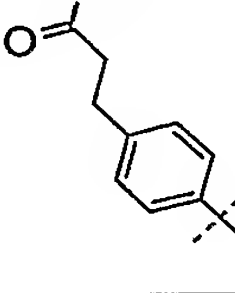
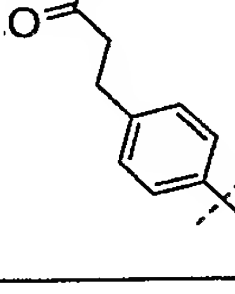
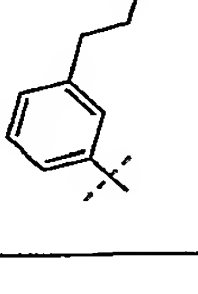


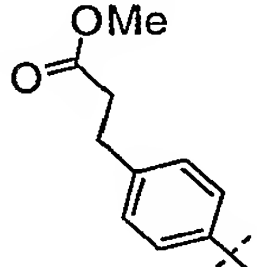
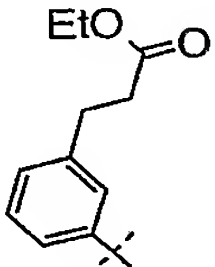
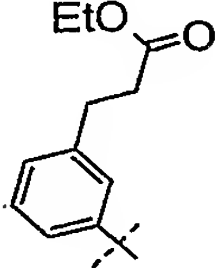
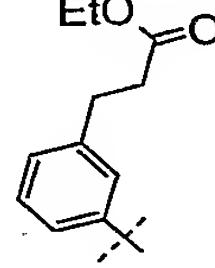
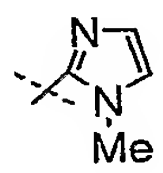
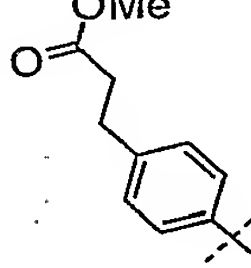
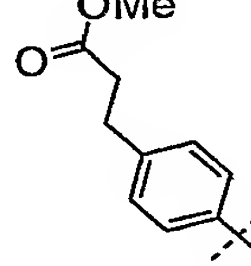
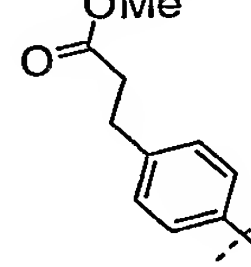
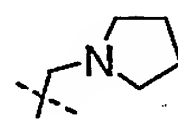
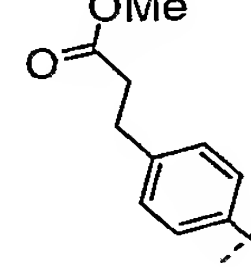
3.19	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.2	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	581 [M+H] <sup>+</sup>	195- 198	0.45 (A)
3.20	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.7	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	559 [M+H] <sup>+</sup>	100- 104	0.50 (A)
3.21	-F			VII.15 IX.18	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	558 [M-H] <sup>-</sup>	132- 137	0.80 (D)
3.22	-F			VII.15 IX.30	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	543 [M+H] <sup>+</sup>	234- 236	0.60 (A)
3.23	-F			VII.15 IX.16	C <sub>29</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	497 [M+H] <sup>+</sup>	110- 115	0.40 (A)
3.24	-F		-SO <sub>2</sub> Me	VII.15 -	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	495 [M+H] <sup>+</sup>	130- 137	0.60 (A)
3.25	-F			VII.7 IX.19	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	572 [M+H] <sup>+</sup>	189	0.60 (B)
3.26	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.2	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	567 [M+H] <sup>+</sup>	n. b.	0.60 (B)

3.27	-F			VII.7 IX.30	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H] <sup>+</sup>	201- 203	0.60 (B)
3.28	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.10	$C_{29}H_{29}FN_4O_4$	517 [M+H] <sup>+</sup>	126	0.60 (B)
3.29	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.6	$C_{30}H_{31}FN_4O_4$	531 [M+H] <sup>+</sup>	179	0.50 (B)
3.30	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.7	$C_{31}H_{33}FN_4O_4$	545 [M+H] <sup>+</sup>	123	0.20 (B)
3.31	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.32	$C_{32}H_{35}FN_4O_4$	559 [M+H] <sup>+</sup>	201	0.20 (B)
3.32	-F		-H	VII.1 -	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 [M+H] <sup>+</sup>	198- 206	0.80 (A)
3.33	-F			VII.1 IX.16	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 [M+H] <sup>+</sup>	223- 226	0.75 (A)
3.34	-F			VII.1 IX.30	$C_{30}H_{29}FN_4O_4$	529 [M+H] <sup>+</sup>	215- 220	0.30 (A)
3.35	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> )-(CO)- NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.8	$C_{29}H_{29}FN_4O_6S$	581 [M+H] <sup>+</sup>	227- 230	0.65 (A)

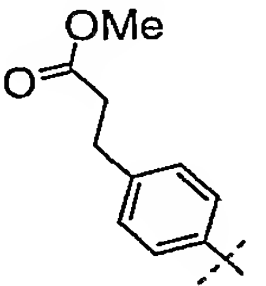
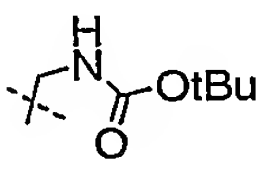
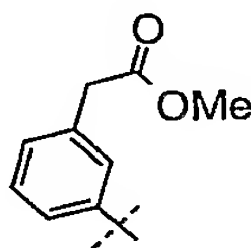
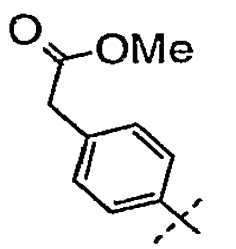
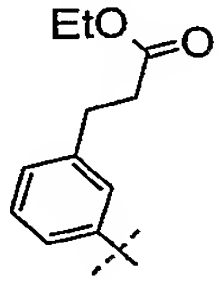
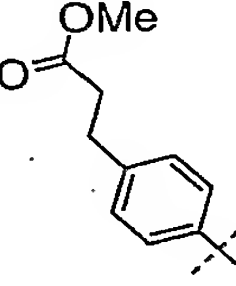
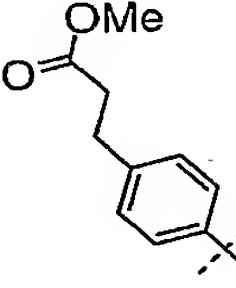
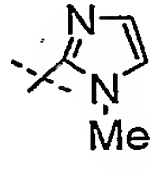
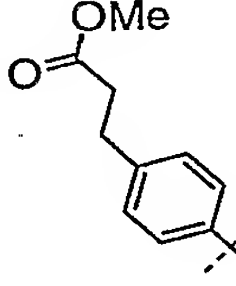
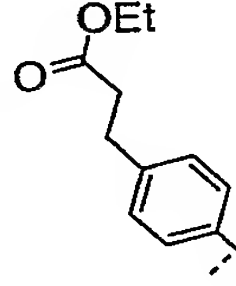
3.36	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.10	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	517 [M+H] <sup>+</sup>	128- 130	0.45 (A)
3.37	-F		-N(COMe)- CH <sub>3</sub>	VII.1 -	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	218- 223	0.40 (A)
3.38	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.11	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	192- 194	0.40 (A)
3.39	-F		-SO <sub>2</sub> Me	VII.1 -	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	481 [M+H] <sup>+</sup>	205- 214	0.65 (A)
3.40	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.33	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	190- 193	0.15 (A)
3.41	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.7	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	184- 188	0.50 (A)
3.42	-F		-H	VII.7 -	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	403 [M+H] <sup>+</sup>	114	0.70 (B)
3.43	-F		-SO <sub>2</sub> Me	VII.7 -	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	481 [M+H] <sup>+</sup>	129	0.60 (B)
3.44	-F			VII.7 IX.16	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	483 [M+H] <sup>+</sup>	125	0.60 (B)

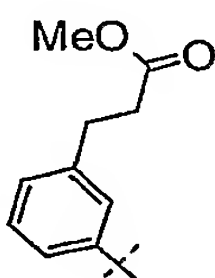
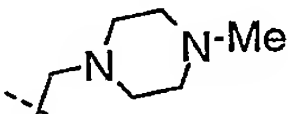
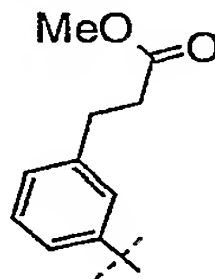
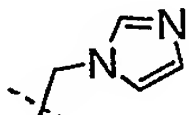
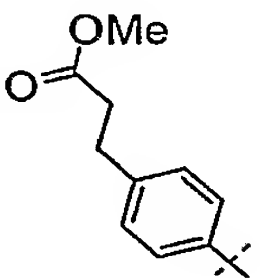
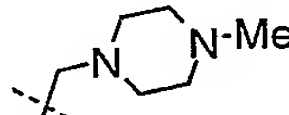
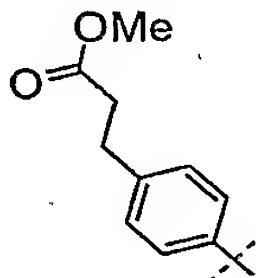
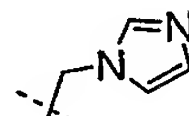
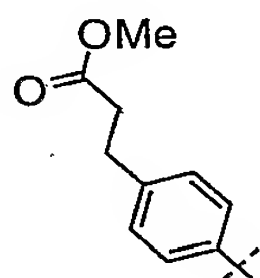
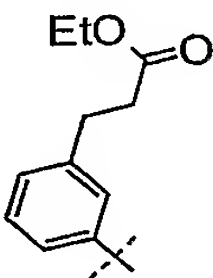
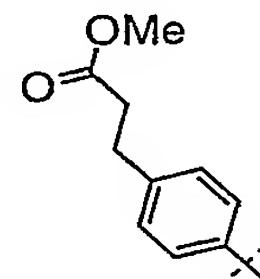
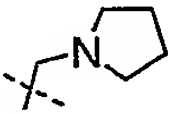
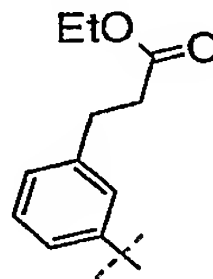
3.45	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> )-(CO)- NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.8	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	581 [M+H] <sup>+</sup>	163	0.60 (B)
3.46	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.33	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	101	0.10 (B)
3.47	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.11	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	161	0.20 (B)
3.48	-F			VII.14 IX.19	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	586 [M+H] <sup>+</sup>	181- 183	0.20 (B)
3.49	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.14 IX.2	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	581 [M+H] <sup>+</sup>	158- 160	0.35 (B)
3.50	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.14 IX.10	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	n. b.	0.40 (B)
3.51	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.14 IX.7	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	559 [M+H] <sup>+</sup>	n. b.	0.50 (E)
3.52	-F			VII.8 IX.19	C <sub>35</sub> H <sub>41</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>4</sub>	629 [M+H] <sup>+</sup>	n. b.	0.35 (A)

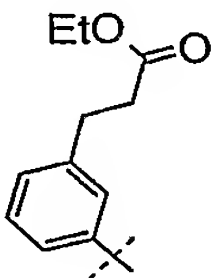
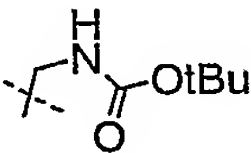
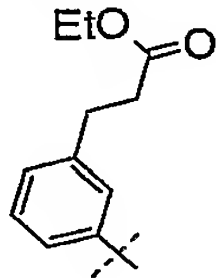
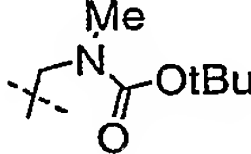
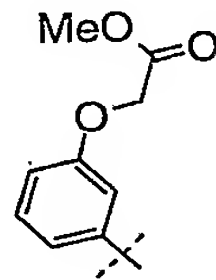
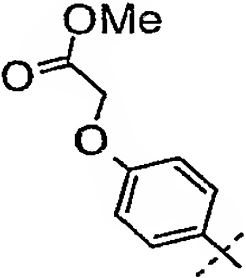
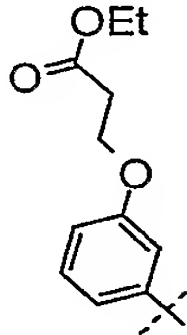
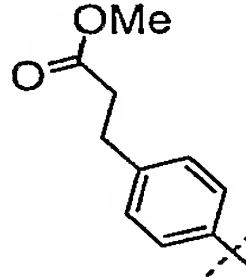
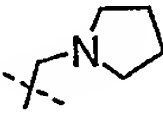
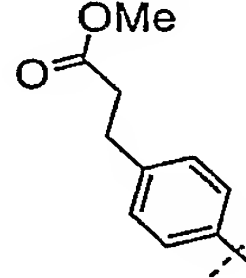
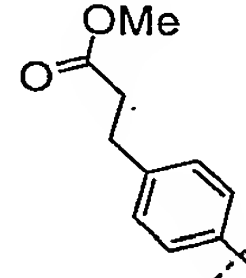
3.53	-F		-NMe-(CO)- CH <sub>3</sub>	VII.26 -	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	473 [M+H] <sup>+</sup>	122- 126	0.50 (F)
3.54	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.26 IX.7	C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	544 [M+H] <sup>+</sup>	80- 83	0.25 (A)
3.55	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.18 IX.2	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	566 [M+H] <sup>+</sup>	190- 195	0.30 (A)
3.56	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.18 IX.10	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	516 [M+H] <sup>+</sup>	238- 241	0.30 (G)
3.57	-F		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.5	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	488 [M+H] <sup>+</sup>	205- 208	0.55 (G)
3.58	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.11	C <sub>31</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	543 [M-H] <sup>-</sup>	196- 202	0.20 (A)
3.59	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.10	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	177- 182	0.30 (A)
3.60	-F		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.19 IX.5	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	500 [M-H] <sup>-</sup>	100- 105	0.35 (B)

3.61	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.6	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	167- 169	0.40 (A)
3.62	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.19 IX.33	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	571 [M-H] <sup>-</sup>	n.b.	0.35 (A)
3.63	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.19 IX.32	C <sub>34</sub> H <sub>39</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	585 [M-H] <sup>-</sup>	n.b.	0.40 (A)
3.64	-F			VII.19 IX.16	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	511 [M+H] <sup>+</sup>	95- 105	0.25 (B)
3.65	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.32	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	573 [M+H] <sup>+</sup>	173- 175	0.20 (A)
3.66	-F		-H	VII.15 -	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	417 [M+H] <sup>+</sup>	168- 174	0.65 (A)
3.67	-F			VII.15 IX.22	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	500 [M+H] <sup>+</sup>	168- 173	0.40 (B)
3.68	-F		-CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>	VII.15 IX.1	C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	502 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.45 (B)



3.69	-F			VII.15 IX.12	$C_{31}H_{32}FN_3O_5$	544 [M-H] <sup>-</sup>	n.b.	0.30 (G)
3.70	-F		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.7 IX.5	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 [M-H] <sup>-</sup>	165- 170	0.25 (B)
3.71	-F		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.1 IX.5	$C_{28}H_{28}FN_3O_3$	472 [M-H] <sup>-</sup>	193- 197	0.25 (B)
3.72	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.19 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 [M+H] <sup>+</sup>	48- 52	0.45 (B)
3.73	-Cl		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.20 IX.5	$C_{29}H_{30}ClN_3O_3$	504/506 [M+H] <sup>+</sup>	156- 160	0.30 (H)
3.74	-Cl			VII.20 IX.16	$C_{29}H_{25}ClN_4O_3$	513/515 [M+H] <sup>+</sup>	110	0.40 (H)
3.75	-Cl		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.20 IX.4	$C_{28}H_{28}ClN_3O_3$	490/492 [M+H] <sup>+</sup>	173- 175	0.70 (I)
3.76	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.21 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_3$	488 [M+H] <sup>+</sup>	158- 161	0.35 (B)

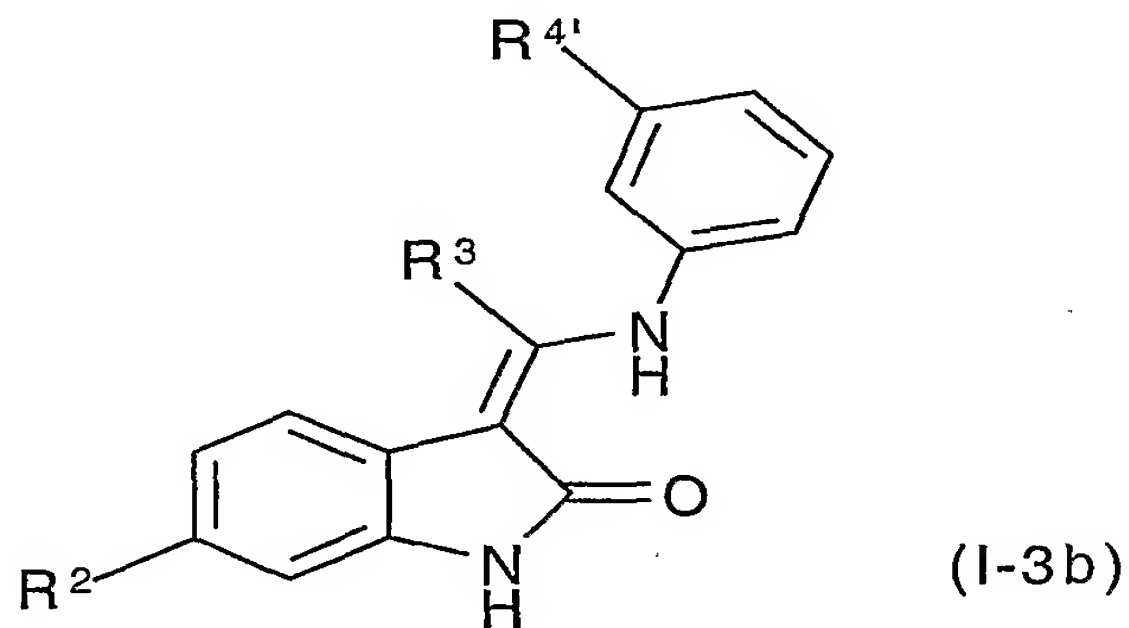
3.77	-F			VII.14 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 [M+H] <sup>+</sup>	147- 150	0.50 (I)
3.78	-F			VII.14 IX.15	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 [M+H] <sup>+</sup>	182- 185	0.60 (K)
3.79	-F			VII.15 IX.14	$C_{31}H_{33}FN_4O_3$	529 [M+H] <sup>+</sup>	184	0.35 (B)
3.80	-F			VII.15 IX.15	$C_{29}H_{25}FN_4O_3$	497 [M+H] <sup>+</sup>	233	0.45 (B)
3.81	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.17	$C_{31}H_{35}FN_4O_3$	531 [M+H] <sup>+</sup>	120	0.40 (B)
3.82	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.19 IX.17	$C_{32}H_{37}FN_4O_3$	545 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.40 (K)
3.83	-Cl			VII.20 IX.22	$C_{30}H_{30}ClN_3O_3$	516/518 [M+H] <sup>+</sup>	195- 197	0.30 (H)
3.84	-F		-H	VII.19 -	$C_{26}H_{23}FN_2O_3$	431 [M+H] <sup>+</sup>	156- 160	0.80 (M)

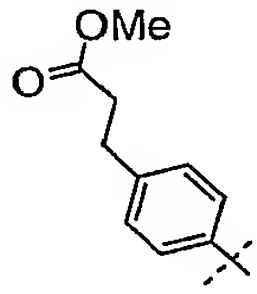
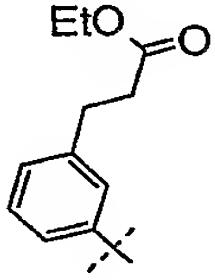
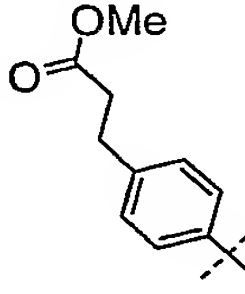
3.85	-F			VII.19 IX.12	$C_{32}H_{34}FN_3O_5$	560 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.50 (L)
3.86	-F			VII.19 IX.18	$C_{33}H_{36}FN_3O_5$	574 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.60 (L)
3.87	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.22 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_4$	476 [M+H] <sup>+</sup>	129	0.25 (B)
3.88	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.23 IX.4	$C_{27}H_{26}FN_3O_4$	476 [M+H] <sup>+</sup>	155	0.25 (B)
3.89	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.24 IX.4	$C_{29}H_{30}FN_3O_4$	504 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.20 (B)
3.90	-Br			VII.26 IX.22	$C_{30}H_{30}BrN_3O_3$	560/562 [M+H] <sup>+</sup>	230- 235	0.45 (B)
3.91	-Br		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.26 IX.4	$C_{28}H_{28}BrN_3O_3$	534/536 [M+H] <sup>+</sup>	178- 180	0.35 (B)
3.92	-Br		-CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>	VII.26 IX.1	$C_{30}H_{32}BrN_3O_3$	562/564 [M+H] <sup>+</sup>	173- 176	0.40 (B)

\*Fließmittelgemische:

- (A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1
- (B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1
- (C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0.1
- (D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 10:1:0.1
- (E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0.01
- (F): Kieselgel, Essigester/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1
- (G): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1
- (H): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.01
- (I): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1
- (K): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1
- (L): Kieselgel, Petrolether/Essigester 1:1
- (M): Kieselgel, Petrolether/Essigester 1:2

Analog Beispiel 3.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-3b hergestellt:



Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukte	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
3.93	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.15 IX.3	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	176- 179	0.40 (A)
3.94	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.19 IX.3	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	486 [M-H] <sup>-</sup>	n.b.	0.45 (B)
3.95	-Cl		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	VII.20 IX.3	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	490/492 [M+H] <sup>+</sup>	163- 165	0.40 (A)

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0.1

#### Beispiel 4.0

#### 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen]-6-cyano-2-indolinon

130 mg 1-Acetyl-3-(1-methoxy-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylen)-6-cyano-2-indolinon (Edukt VII.4) und 58 mg 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin (Edukt IX.4) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 21 mg (12% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 265 °C

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

Beispiel 5.03-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

580 mg 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-iod-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 1.0) und 140 ml Acrylsäuremethylester werden in 20 ml Acetonitril und 11 ml Dimethylformamid gelöst und 11 mg Palladium(II)-acetat, 2 ml Triethylamin und 30 mg Tri-ortho-tolyl-phosphin zugegeben. Die Lösung wird für 10 Stunden bei 90°C unter Stickstoff als Schutzgas gerührt. Nach dem Abkühlen wird über Celite filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 450 mg (84% der Theorie),

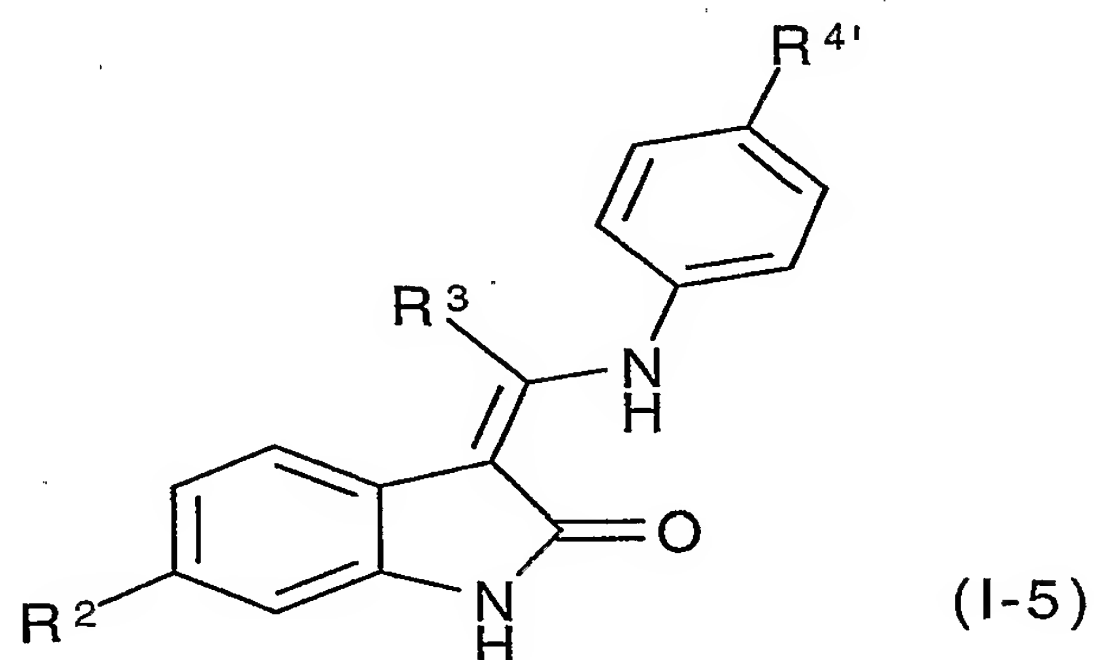
R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 1:1)

Fp. 228-232 °C

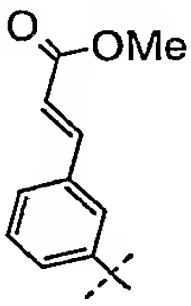
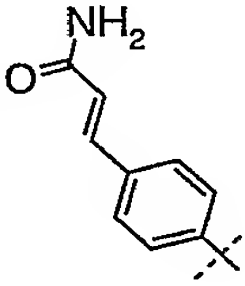
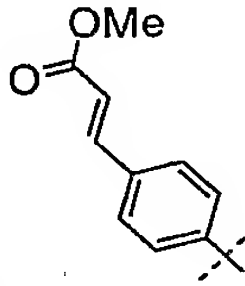
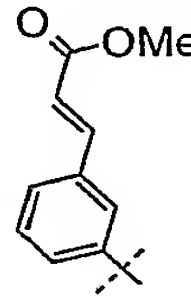
C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

Massenspektrum: m/z = 537/539 [M]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 5.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-5 hergestellt:





Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
5.1	-Cl		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	1.1	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	486/488 [M-H] <sup>-</sup>	150- 155	0.50 (A)
5.2	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.0	C <sub>27</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	455 [M-H] <sup>-</sup>	269- 270	0.20 (B)
5.3	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.0	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	470 [M-H] <sup>-</sup>	205- 208	0.65 (A)
5.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	1.1	C <sub>28</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	472 [M+H] <sup>+</sup>	138- 140	0.45 (A)

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

### Beispiel 6.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1.0 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-vinyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 5.1) werden in 100 ml Methanol gelöst und 200 mg 10-prozentiges Palladium/Kohlenstoff als Katalysator zugegeben. Anschließend wird für 6 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck

hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 900 mg (90% der Theorie),

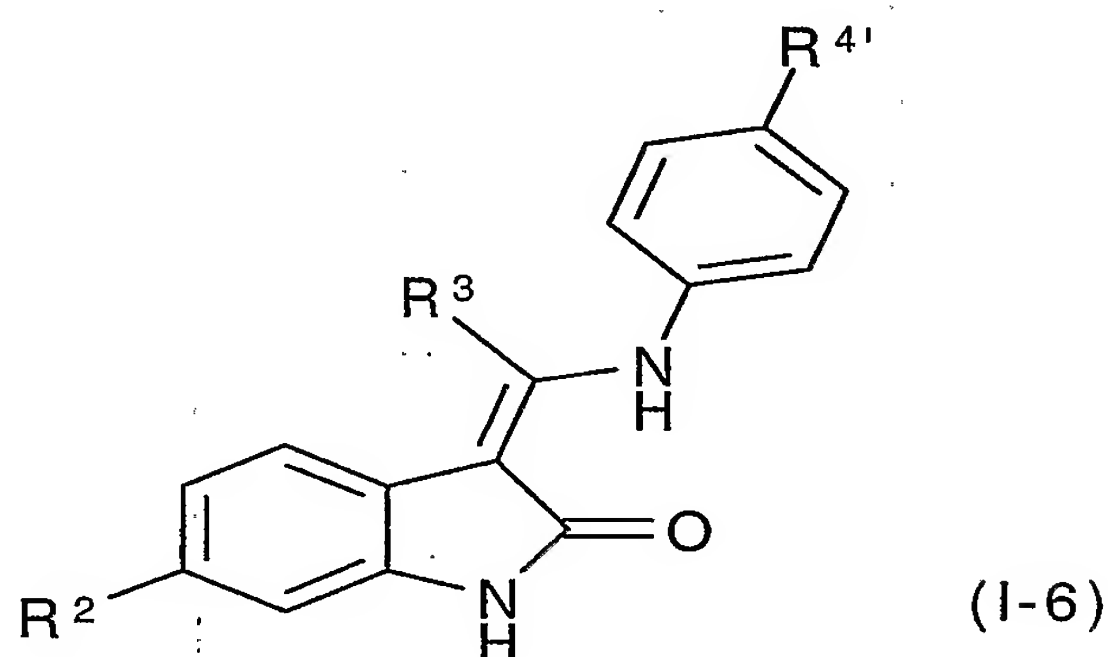
R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Fp. 160 °C

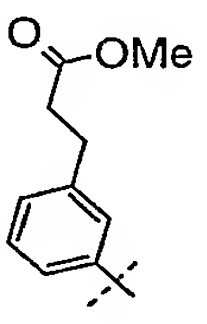
C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 490/492 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 6.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-6 hergestellt:



Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4'</sup>	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
6.1	-Cl		-N(Me)- SO <sub>2</sub> Me	5.0	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	538/540 [M-H] <sup>-</sup>	148- 150	0.50 (A)
6.2	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	5.2	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	459 [M+H] <sup>+</sup>	150	0.70 (B)
6.3	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	5.3	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	140	0.35 (A)

6.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	5.4	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	140- 142	0.30 (A)
-----	----	---	------------------------------------	-----	--	---------------------------	-------------	-------------

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 5:1:0,01

### Beispiel 7.0

#### 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 2.0) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden 15 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 680 mg (75% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 211-214 °C

C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O

Massenspektrum: m/z = 433/435 [M+H]<sup>+</sup>

### Beispiel 8.0

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

1,39 g 1-Acetyl-3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-cyano-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml methanolischer Ammoniak zugegeben und 200 mg Raney-Nickel als Katalysator zugesetzt. Anschließend wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Nach Reaktionsende wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit wenig Methanol und Diethylether gewaschen. Zur Freisetzung der Base wird der Rückstand in 1N Natronlauge aufgenommen und viermal mit Methylenchlorid/Methanol 9:1 extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wird über eine Kieselgelsäule mit einem Gradienten von Methylenchlorid und Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 700 mg (54% der Theorie),

R<sub>f</sub>-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0.1)

Fp. 232-235 °C

C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

Massenspektrum: m/z = 544/546 [M]<sup>+</sup>

Beispiel 9.0

3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

2.72 g 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(3-(N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 3.10) werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 10 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Der Ansatz wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel weitgehend abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und zweimal mit 1N Natronlauge gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat

getrocknet, das Lösungsmittel einrotiert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,77 g (81% der Theorie),

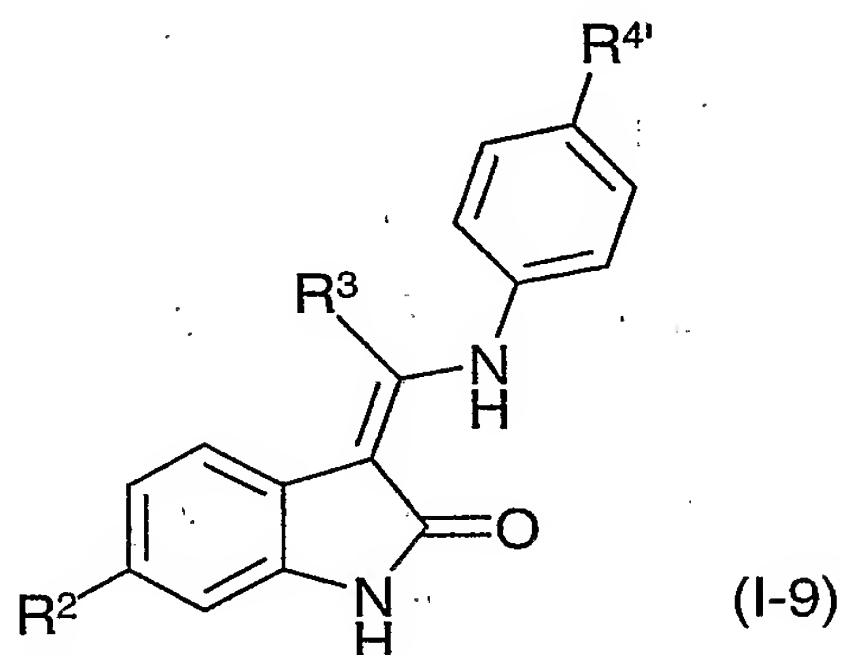
R<sub>f</sub>-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1)

Fp. 168-175 °C

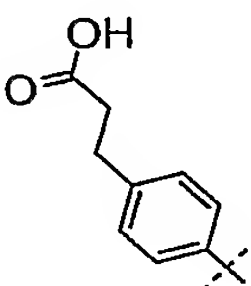
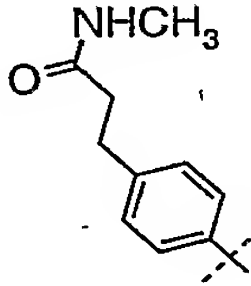
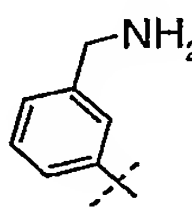
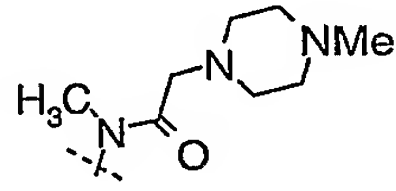
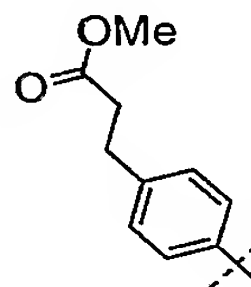
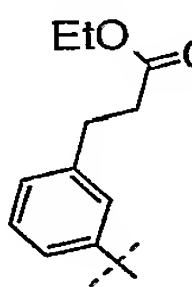
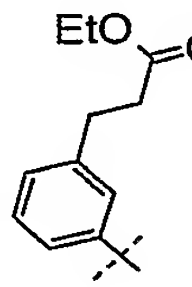
C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O

Massenspektrum: m/z = 415 [M-H]<sup>-</sup>

Analog Beispiel 9.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-9 hergestellt:



Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
9.1	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.16	C <sub>26</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O	431 [M+H] <sup>+</sup>	155- 160	0.45 (C)
9.2	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.15	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O	417 [M+H] <sup>+</sup>	203- 207	0.25 (A)
9.3	-F			3.14	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	529 [M+H] <sup>+</sup>	170- 175	0.15 (A)

9.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NHMe	10.11	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	446 [M+H] <sup>+</sup>	245- 251	0.20 (D)
9.5	-F		-CH <sub>2</sub> -NHMe	11.22	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	459 [M+H] <sup>+</sup>	239- 243	0.30 (A)
9.6	-F			3.52	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	529 [M+H] <sup>+</sup>	n. b.	n. b.
9.7	-F		-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	3.69	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	444 [M-H] <sup>-</sup>	158- 163	0.25 (A)
9.8	-F		-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	3.85	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	460 [M+H] <sup>+</sup>	205- 210	0.30 (B)
9.9	-F		-CH <sub>2</sub> -NHMe	3.86	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	148- 150	0.30 (B)

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9:1:0,01

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 8:2:0,2

(D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2

Beispiel 10.03-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

900 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 6.0) werden in 10 ml Ethanol gelöst und 5 ml 1N Natronlauge zugegeben. Der Ansatz wird für 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5 ml 1N Salzsäure zugegeben. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen.

Ausbeute: 830 mg (95% der Theorie),

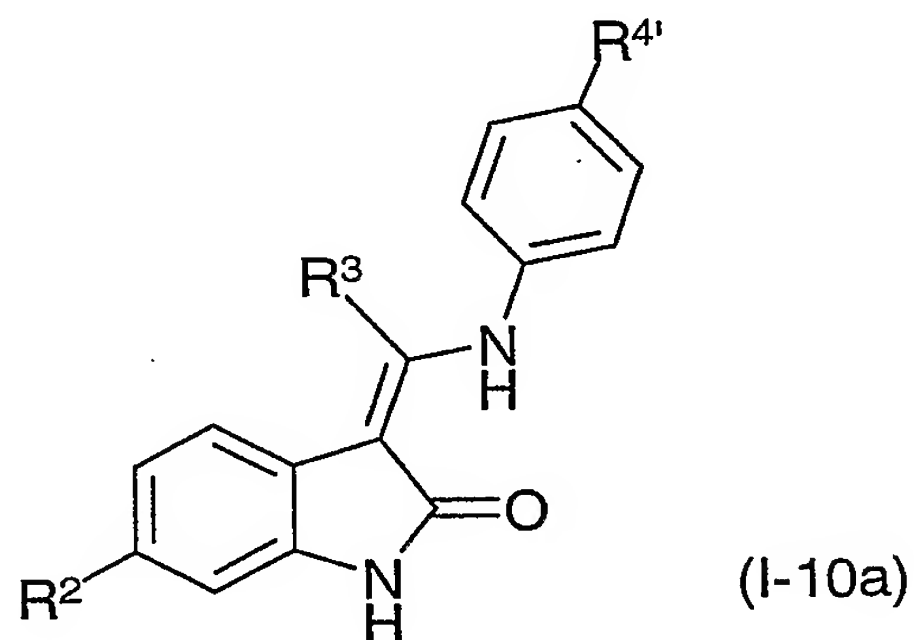
R<sub>f</sub>-Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

Fp. 210-215 °C

C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

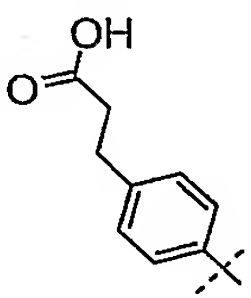
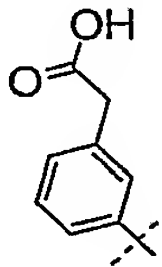
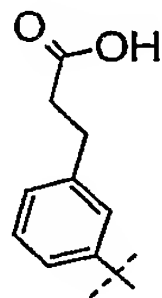
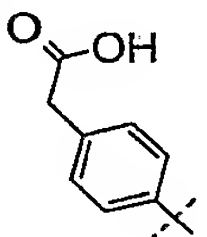
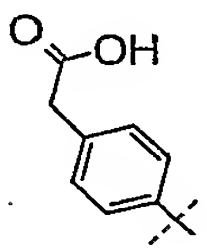
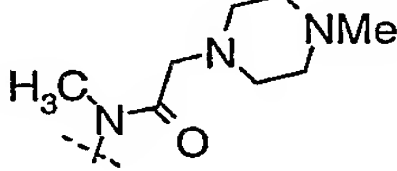
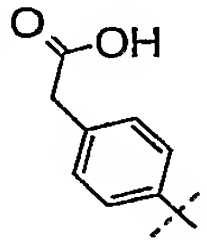
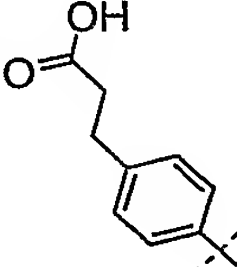
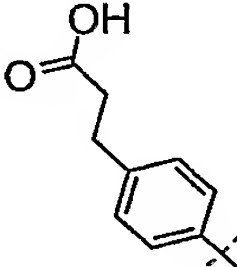
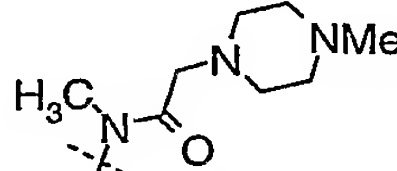
Massenspektrum: m/z = 476/478 [M+H]<sup>+</sup>

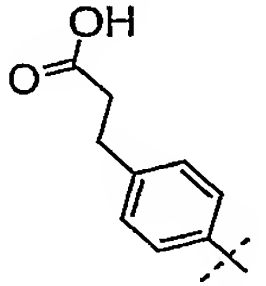
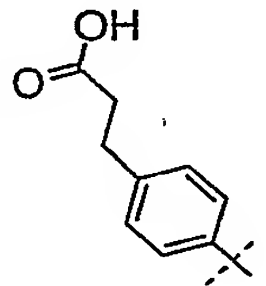
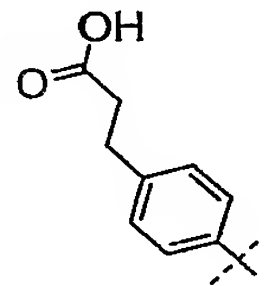
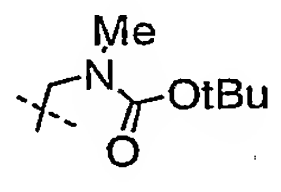
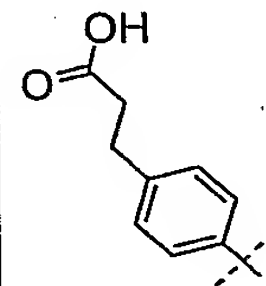
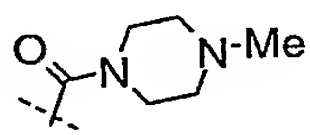
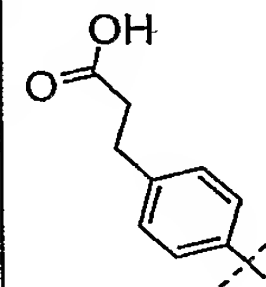
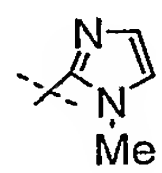
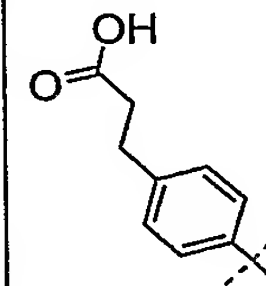
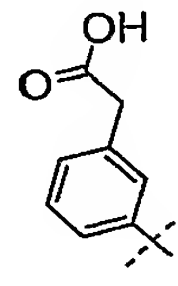
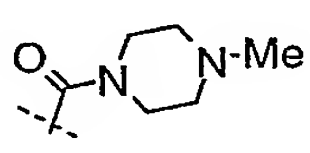
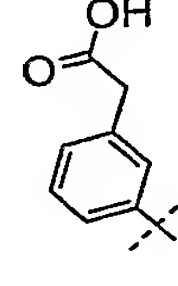
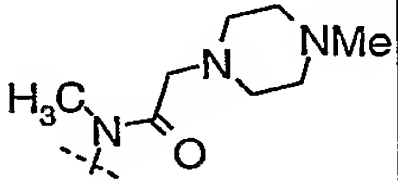
Analog Beispiel 10.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-10a hergestellt:

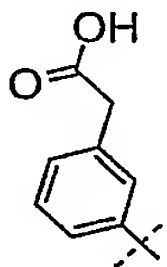
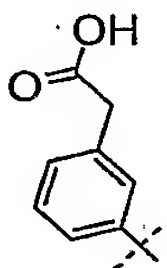
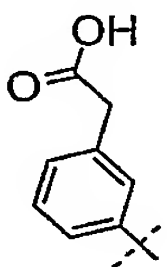
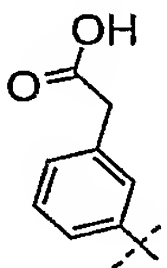
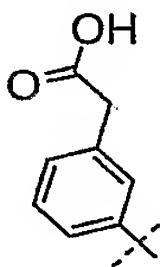
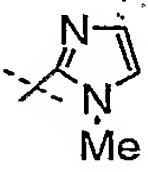
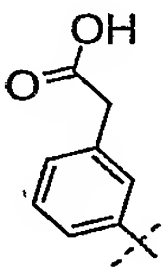
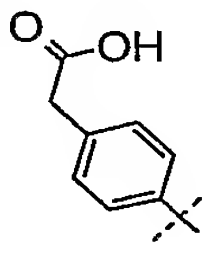
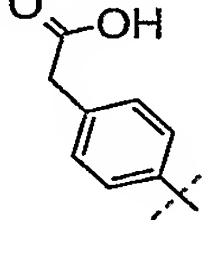
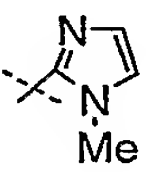
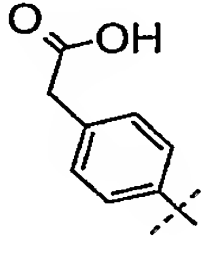


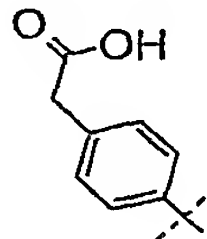
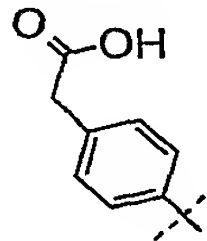
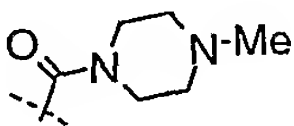
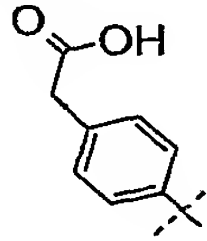
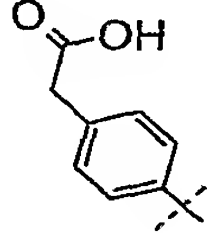
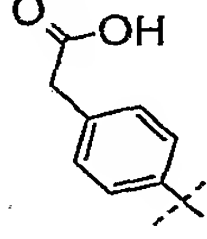
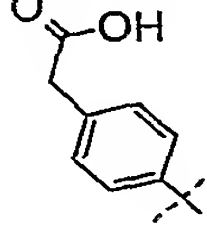
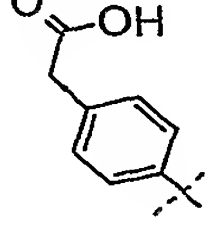
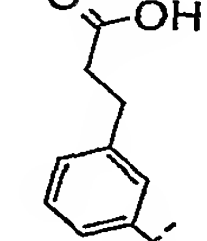
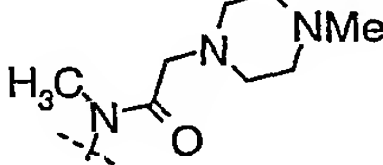
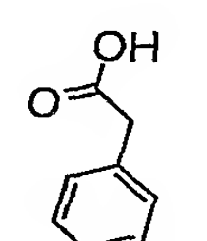
Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
---------------	----------------	----------------	----------------	-------	-------------------	---------------------	-------------	---------------------------

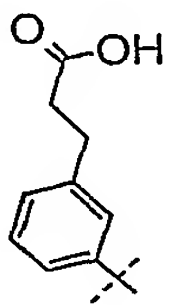
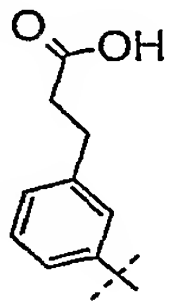
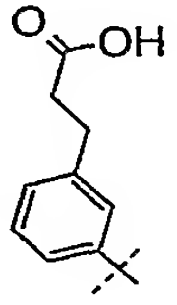
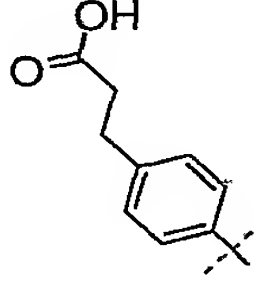
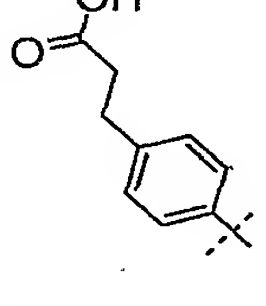
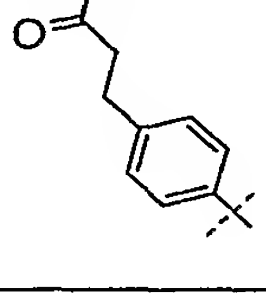
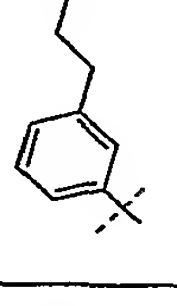
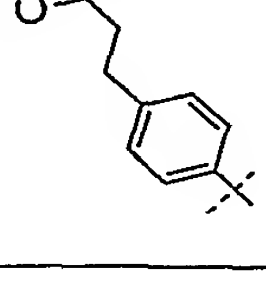


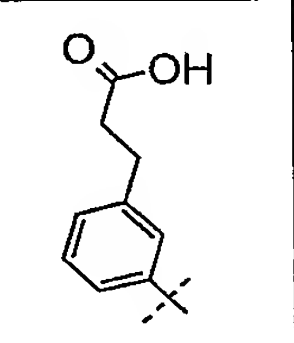
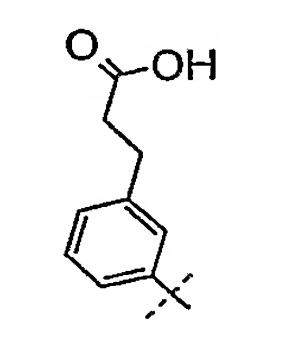
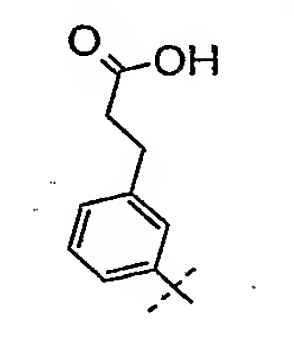
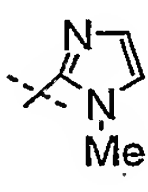
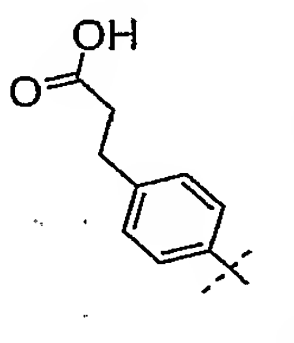
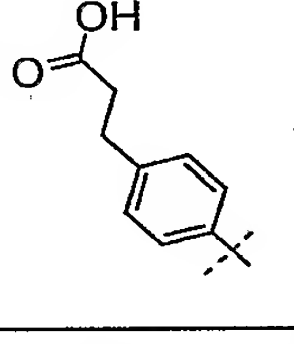
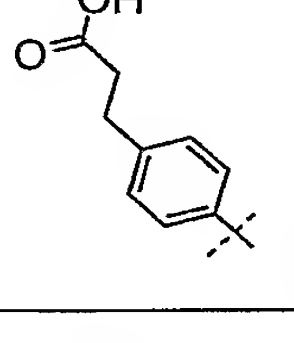
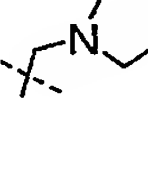
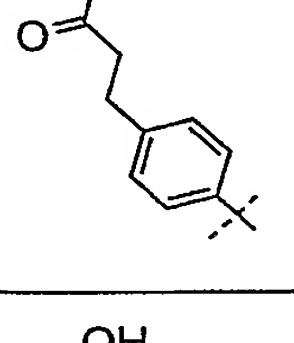
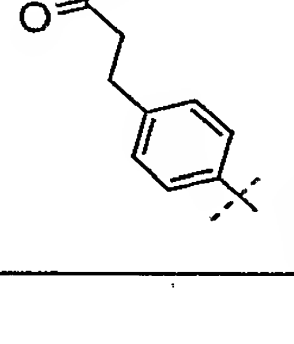
10.1	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	6.3	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	460 [M+H] <sup>+</sup>	250	0.65 (A)
10.2	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.9	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	444 [M-H] <sup>-</sup>	278- 282	0.10 (B)
10.3	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	6.4	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	458 [M-H] <sup>-</sup>	198- 200	0.20 (C)
10.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.7	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	444 [M-H] <sup>-</sup>	212- 216	0.30 (D)
10.5	-F			3.12	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	558 [M+H] <sup>+</sup>	260- 263	0.20 (D)
10.6	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.11	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	553 [M+H] <sup>+</sup>	246- 249	0.30 (D)
10.7	-F		-NMe-(CO)- CH <sub>3</sub>	3.17	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	286- 290	0.60 (E)
10.8	-F			3.18	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	570 [M-H] <sup>-</sup>	215- 222	0.20 (D)

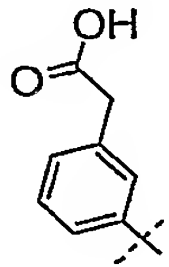
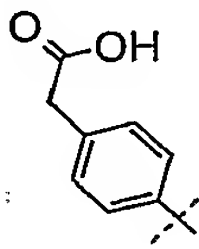
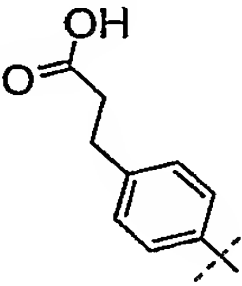
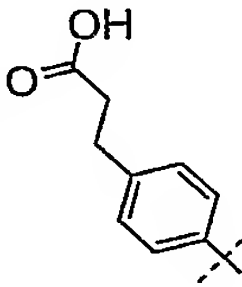
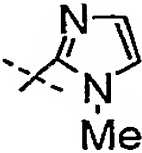
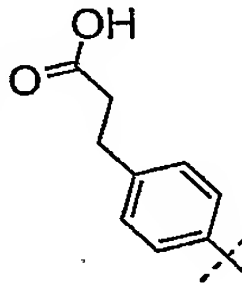
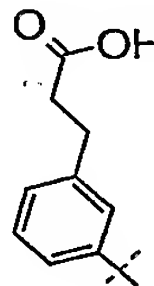
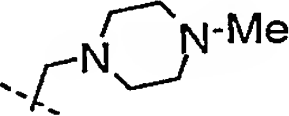
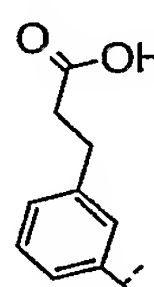
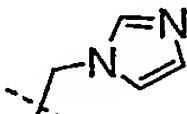
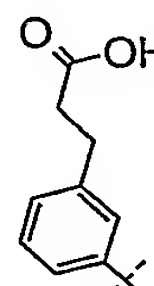
10.9	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.19	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	567 [M+H] <sup>+</sup>	160- 165	0.20 (D)
10.10	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.20	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	153- 158	0.15 (D)
10.11	-F			3.21	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>5</sub>	546 [M+H] <sup>+</sup>	215- 219	0.60 (E)
10.12	-F			3.22	C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	529 [M+H] <sup>+</sup>	179- 186	0.25 (E)
10.13	-F			3.23	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	483 [M+H] <sup>+</sup>	264- 267	0.65 (E)
10.14	-F		-SO <sub>2</sub> Me	3.24	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	481 [M+H] <sup>+</sup>	146- 155	0.70 (E)
10.15	-F			3.27	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	515 [M+H] <sup>+</sup>	251	0.70 (E)
10.16	-F			3.25	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	558 [M+H] <sup>+</sup>	234	0.10 (E)

10.17	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.28	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	503 [M+H] <sup>+</sup>	203	0.60 (E)
10.18	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.31	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	251	n. b.
10.19	-F		-H	3.42	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	387 [M-H] <sup>-</sup>	130	0.60 (E)
10.20	-F		-SO <sub>2</sub> Me	3.43	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	467 [M+H] <sup>+</sup>	139	0.55 (E)
10.21	-F			3.44	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	469 [M+H] <sup>+</sup>	157	0.35 (E)
10.22	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> )-(CO)- NMe <sub>2</sub>	3.45	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	567 [M+H] <sup>+</sup>	183	0.55 (E)
10.23	-F		-H	3.32	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	389 [M+H] <sup>+</sup>	237- 240	0.10 (D)
10.24	-F			3.33	C <sub>27</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	469 [M+H] <sup>+</sup>	259- 265	0.15 (D)
10.25	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.41	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	274- 278	0.15 (D)

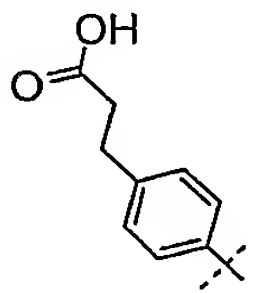
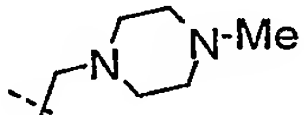
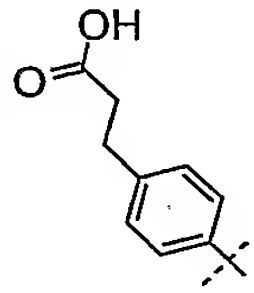
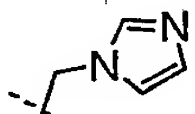
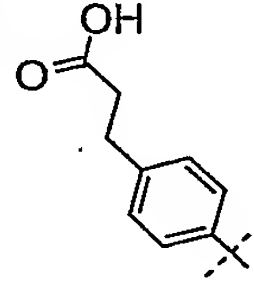
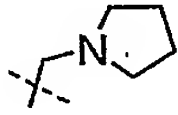
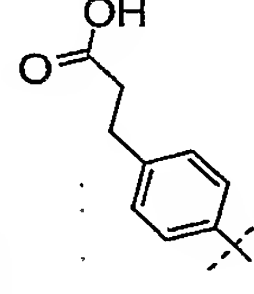
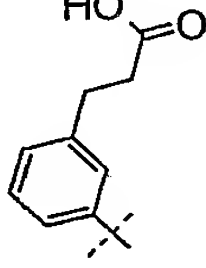
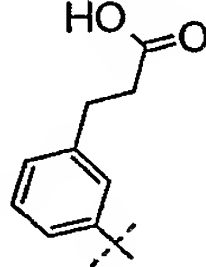
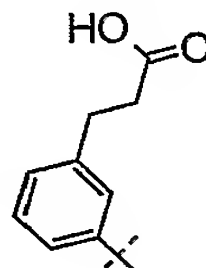
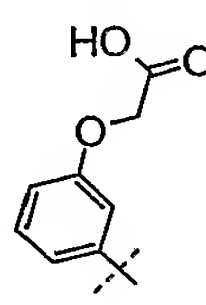
10.26	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.36	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	503 [M+H] <sup>+</sup>	258- 264	0.20 (D)
10.27	-F			3.34	C <sub>29</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	515 [M+H] <sup>+</sup>	279- 282	0.15 (D)
10.28	-F		-SO <sub>2</sub> Me	3.39	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>5</sub> S	467 [M+H] <sup>+</sup>	260- 266	0.35 (F)
10.29	-F		-N(COMe)- CH <sub>3</sub>	3.37	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	460 [M+H] <sup>+</sup>	290- 294	0.30 (F)
10.30	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- CH <sub>2</sub> -(CO)- NMe <sub>2</sub>	3.35	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>6</sub> S	567 [M+H] <sup>+</sup>	238- 242	0.30 (F)
10.31	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.38	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	517 [M+H] <sup>+</sup>	250- 255	0.35 (F)
10.32	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.40	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	184- 190	0.25 (F)
10.33	-F			3.48	C <sub>32</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	572 [M-H] <sup>-</sup>	170- 175	0.40 (C)
10.34	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.26	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	553 [M+H] <sup>+</sup>	180	0.60 (C)

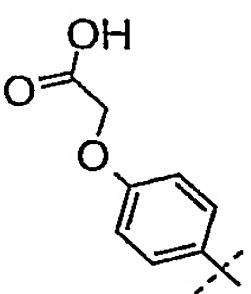
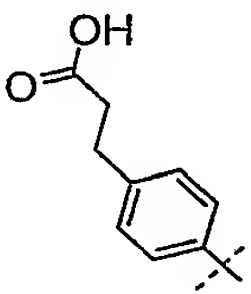
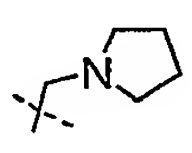
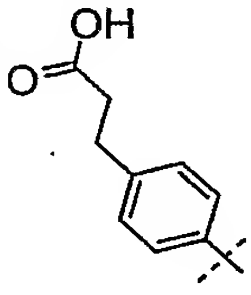
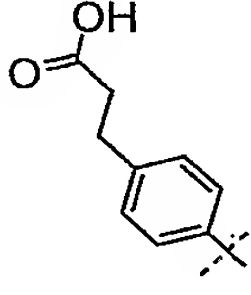
10.35	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.49	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S	567 [M+H] <sup>+</sup>	196- 199	0.30 (C)
10.36	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.50	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	517 [M+H] <sup>+</sup>	150	0.20 (C)
10.37	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.51	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	206- 210	0.30 (A)
10.38	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.59	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	517 [M+H] <sup>+</sup>	231- 236	0.60 (A)
10.39	-F		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.57	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	218- 222	0.50 (A)
10.40	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.58	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	215- 218	0.50 (A)
10.41	-F		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.60	C <sub>28</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	172- 177	0.15 (G)
10.42	-F		-N(COMe)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.61	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	531 [M+H] <sup>+</sup>	230- 234	0.50 (A)

10.43	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.62	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	545 [M+H] <sup>+</sup>	170- 175	0.30 (E)
10.44	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.63	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	559 [M+H] <sup>+</sup>	142- 146	0.10 (G)
10.45	-F			3.64	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	483 [M+H] <sup>+</sup>	262- 269	0.20 (E)
10.46	-F		-N(Me)-(CO)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.65	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	559 [M+H] <sup>+</sup>	234- 236	0.30 (A)
10.47	-F		-H	3.66	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	403 [M+H] <sup>+</sup>	231- 233	0.20 (A)
10.48	-F			3.67	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	486 [M+H] <sup>+</sup>	205- 210	0.10 (E)
10.49	-F		-CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>	3.68	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	488 [M+H] <sup>+</sup>	145- 150	0.15 (E)
10.50	-F		-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	9.7	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	430 [M-H] <sup>-</sup>	280- 285	0.05 (H)

10.51	-F		$-(\text{CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	3.70	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$	460 [M+H] <sup>+</sup>	273- 276	0.15 (E)
10.52	-F		$-(\text{CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	3.71	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$	460 [M+H] <sup>+</sup>	230- 235	0.05 (E)
10.53	-Cl		$-(\text{CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	3.73	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_3$	490/492 [M+H] <sup>+</sup>	255- 258	0.50 (A)
10.54	-Cl			3.74	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3$	499/501 [M+H] <sup>+</sup>	296- 300	0.50 (A)
10.55	-Cl		$-\text{CH}_2\text{-NMe}_2$	3.75	$\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$	476/478 [M+H] <sup>+</sup>	228- 230	0.50 (A)
10.56	-F			3.77	$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_3$	515 [M+H] <sup>+</sup>	210- 215	0.40 (A)
10.57	-F			3.78	$\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$	483 [M+H] <sup>+</sup>	240- 245	0.50 (A)
10.58	-F		$-\text{CH}_2\text{-NMe-}(\text{CH}_2)_2\text{-NMe}_2$	3.82	$\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{FN}_4\text{O}_3$	517 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.30 (I)



10.59	-F			3.79	$C_{30}H_{31}FN_4O_3$	515 [M+H] <sup>+</sup>	275	0.35 (A)
10.60	-F			3.80	$C_{28}H_{23}FN_4O_3$	483 [M+H] <sup>+</sup>	280	0.55 (A)
10.61	-Cl			3.83	$C_{29}H_{28}ClN_3O_3$	502/504 [M+H] <sup>+</sup>	260- 266	0.50 (A)
10.62	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.81	$C_{30}H_{33}FN_4O_3$	517 [M+H] <sup>+</sup>	n.b.	0.05 (E)
10.63	-F		-H	3.84	$C_{24}H_{19}FN_2O_3$	403 [M+H] <sup>+</sup>	110- 112	0.60 (K)
10.64	-F		-CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	9.8	$C_{25}H_{22}FN_3O_3$	432 [M+H] <sup>+</sup>	260- 263	0.60 (A)
10.65	-F		-CH <sub>2</sub> -NHMe	9.9	$C_{26}H_{24}FN_3O_3$	446 [M+H] <sup>+</sup>	265- 270	0.60 (A)
10.66	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.87	$C_{26}H_{24}FN_3O_4$	462 [M+H] <sup>+</sup>	250	0.10 (M)

10.67	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.88	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	462 [M+H] <sup>+</sup>	247	0.15 (M)
10.68	-Br			3.90	C <sub>29</sub> H <sub>28</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	546/548 [M+H] <sup>+</sup>	290- 293	0.30 (E)
10.69	-Br		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.91	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	520/522 [M+H] <sup>+</sup>	243- 246	0.25 (E)
10.70	-Br		-CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>	3.92	C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	548/550 [M+H] <sup>+</sup>	252- 255	0.35 (E)

\*Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 8:2

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1

(D): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 3:2

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

(F): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 7:3

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

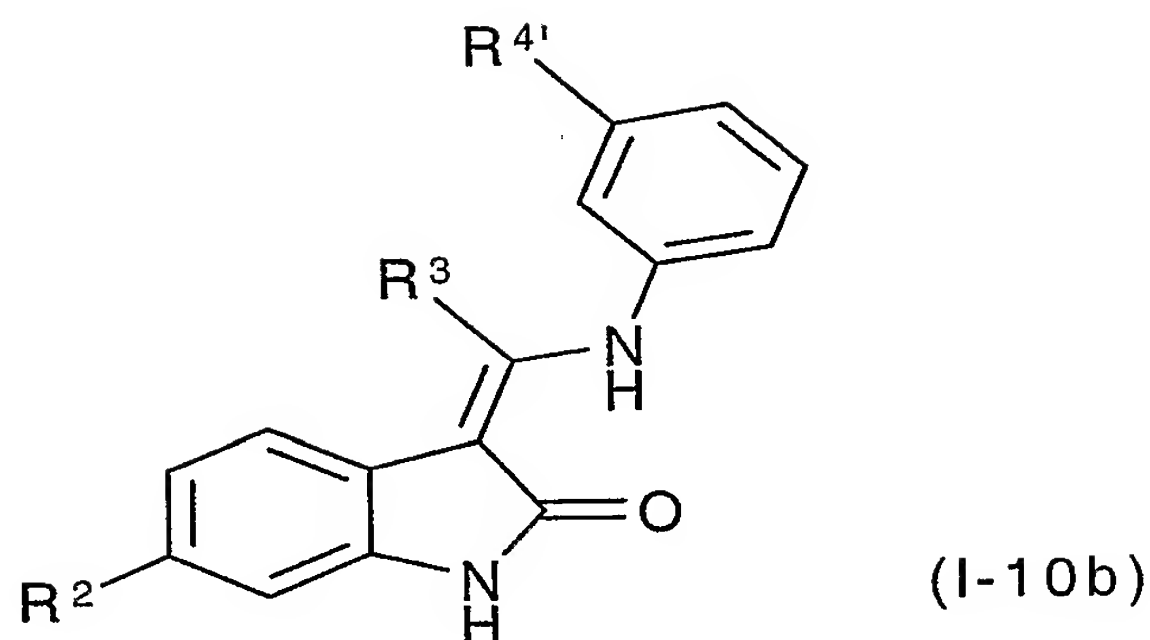
(H): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

(I): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:2

(K): Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1:1

(M): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1

Analog Beispiel 10.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-10b hergestellt:



Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
10.71	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.93	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	460 [M+H] <sup>+</sup>	150	0.20 (A)
10.72	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.94	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	460 [M+H] <sup>+</sup>	105- 109	0.30 (B)
10.73	-Cl		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	3.95	C <sub>27</sub> H <sub>26</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	476/478 [M+H] <sup>+</sup>	230- 235	0.50 (C)

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

(C): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

Beispiel 11.03-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carbamoyl-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

480 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxyethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 10.0), 350 mg TBTU, 150 mg HOBt und 420 ml Triethylamin werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und 620 mg N-Hydroxysuccinimid-Ammoniumsalz zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand in wenig Essigester und Wasser suspendiert, abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol 20:1 als Laufmittel aufgereinigt. Das Produkt wird aus Diethylether umkristallisiert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 370 mg (78% der Theorie),

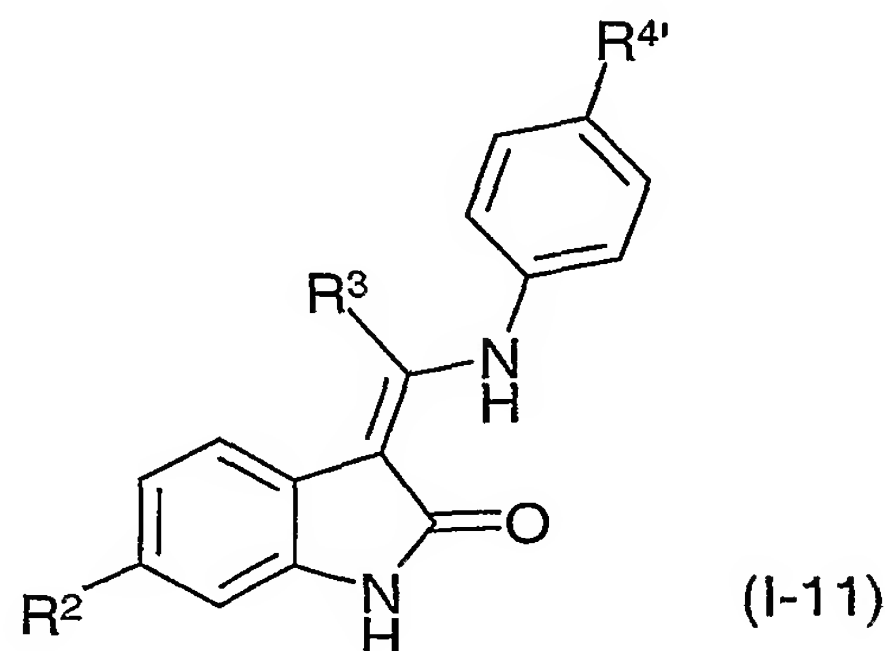
R<sub>F</sub>-Wert: 0.40 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

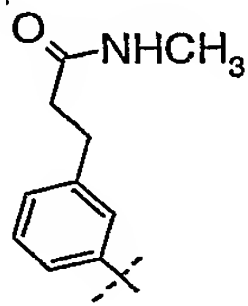
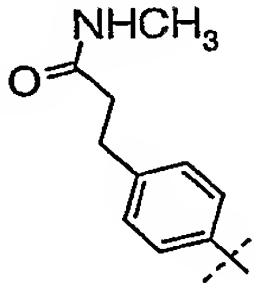
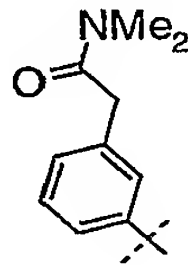
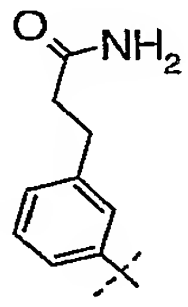
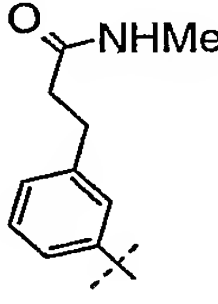
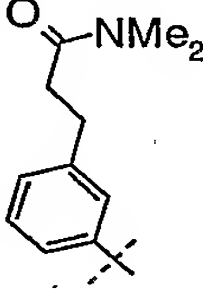
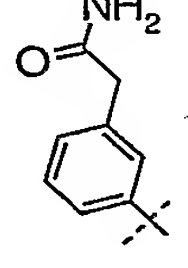
Fp. 222-225 °C

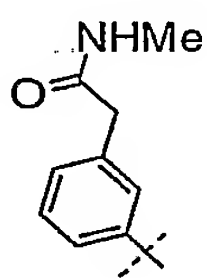
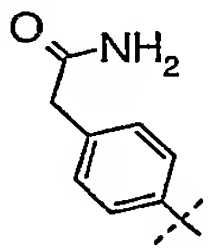
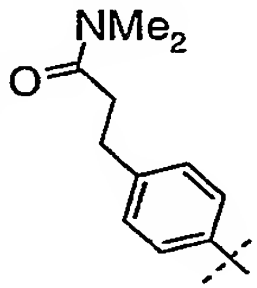
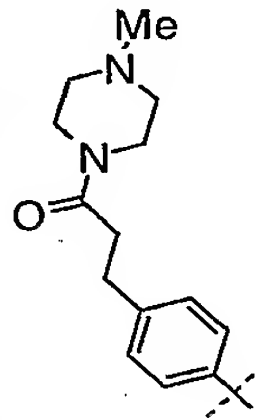
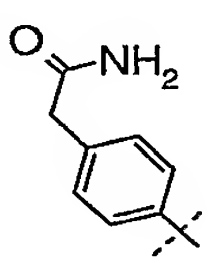
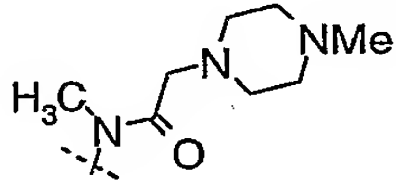
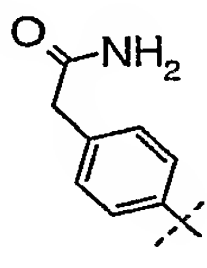
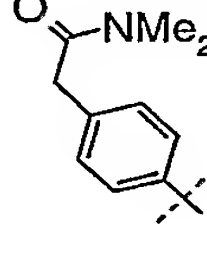
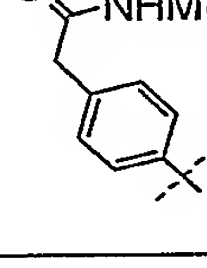
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

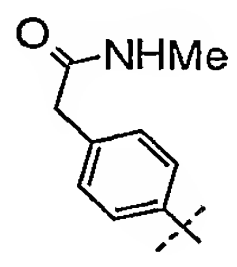
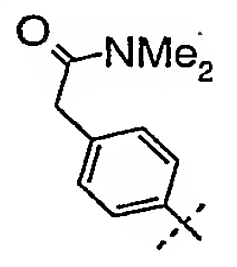
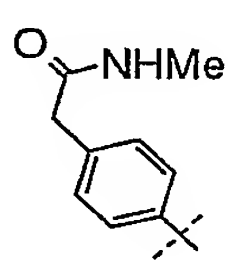
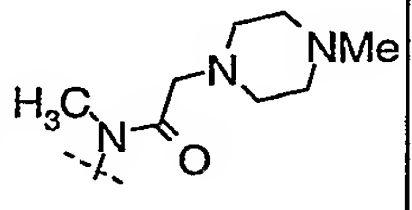
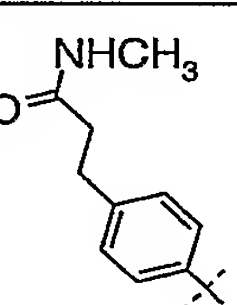
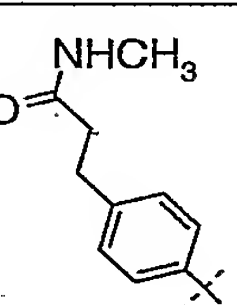
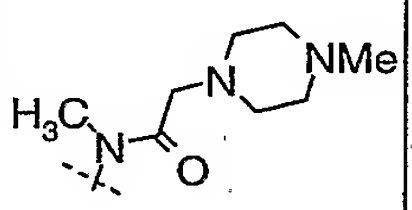
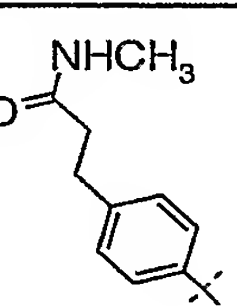
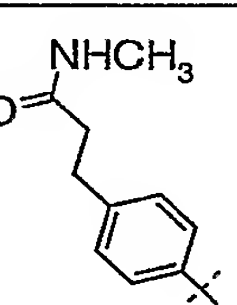
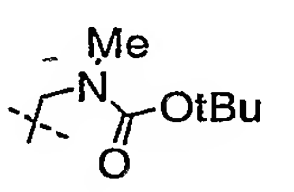
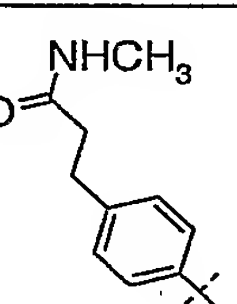
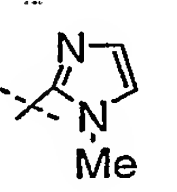
Massenspektrum: m/z = 475/477 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 11.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-11 hergestellt:

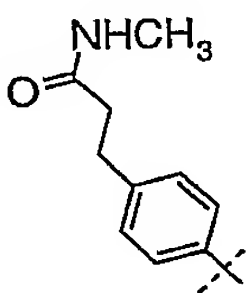
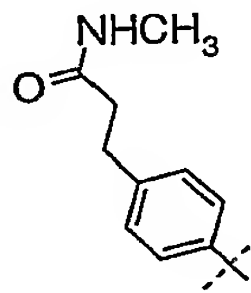
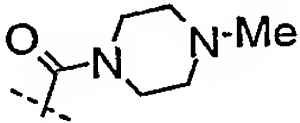
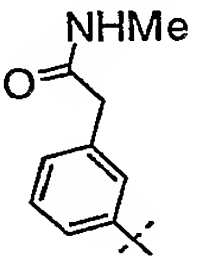
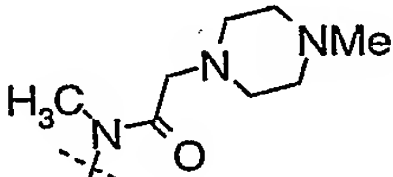
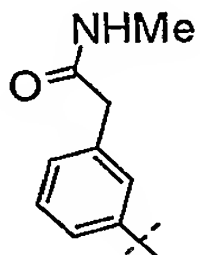
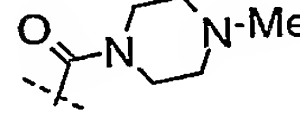


Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
11.1	-Cl		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.0 **	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	489/491 [M+H] <sup>+</sup>	223- 225	0.50 (A)
11.2	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.1 **	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	473 [M+H] <sup>+</sup>	148- 150	0.40 (B)
11.3	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.2 ***	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	473 [M+H] <sup>+</sup>	98- 103	0.30 (C)
11.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.3	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	459 [M+H] <sup>+</sup>	223- 225	0.50 (A)
11.5	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.3 **	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	473 [M+H] <sup>+</sup>	210- 213	0.70 (A)
11.6	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.3 ***	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	487 [M+H] <sup>+</sup>	213- 215	0.80 (A)
11.7	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.2	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	443 [M-H] <sup>-</sup>	115- 120	0.25 (C)

11.8	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.2 **	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	457 [M-H] <sup>-</sup>	222- 225	0.25 (C)
11.9	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.4	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	443 [M-H] <sup>-</sup>	143- 146	0.40 (D)
11.10	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.1 ***	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	487 [M+H] <sup>+</sup>	198- 200	0.60 (B)
11.11	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.1 ****	C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	542 [M+H] <sup>+</sup>	175	0.60 (B)
11.12	-F			10.5	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	557 [M+H] <sup>+</sup>	150- 156	0.40 (E)
11.13	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.6	C <sub>28</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	552 [M+H] <sup>+</sup>	197- 199	0.50 (D)
11.14	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.4 ***	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	473 [M+H] <sup>+</sup>	147- 152	0.35 (D)
11.15	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.4 **	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	459 [M+H] <sup>+</sup>	208- 214	0.35 (D)

11.16	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.6 **	C <sub>29</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	566 [M+H] <sup>+</sup>	218- 222	0.70 (F)
11.17	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.6 ***	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	580 [M+H] <sup>+</sup>	199- 205	0.40 (C)
11.18	-F			10.5 **	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	571 [M+H] <sup>+</sup>	155- 160	0.20 (C)
11.19	-F		-N(Me)-(CO)- CH <sub>3</sub>	10.7 **	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	487 [M+H] <sup>+</sup>	137- 145	0.50 (C)
11.20	-F			10.8 **	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	585 [M+H] <sup>+</sup>	211- 219	0.40 (C)
11.21	-F		-N(SO <sub>2</sub> Me)- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	10.9 **	C <sub>30</sub> H <sub>34</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	578 [M-H] <sup>-</sup>	192- 200	0.50 (C)
11.22	-F			10.11 **	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	559 [M+H] <sup>+</sup>	180- 187	0.50 (C)
11.23	-F			10.13 **	C <sub>29</sub> H <sub>26</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	496 [M+H] <sup>+</sup>	262- 266	0.40 (C)



11.24	-F		-SO <sub>2</sub> Me	10.14 **	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub> S	494 [M+H] <sup>+</sup>	180- 188	0.60 (C)
11.25	-F			10.12 **	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	542 [M+H] <sup>+</sup>	226- 230	0.50 (C)
11.26	-F			10.16 **	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	571 [M+H] <sup>+</sup>	213	0.10 (G)
11.27	-F			10.15 **	C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	528 [M+H] <sup>+</sup>	245	0.40 (G)

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,01

(B): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20:1

(C): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 6:1:0,1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5:1:0,1

(F): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 7:1:0,1

(G): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

\*\* mit Methylammoniumchlorid als Basenäquivalent

\*\*\* mit Dimethylammoniumchlorid als Basenäquivalent

\*\*\*\* mit Piperidin-Hydrochlorid als Basenäquivalent

### Beispiel 12.0

3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-acetylaminoethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

100 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-aminomethyl-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon (Edukt 7.0) werden in 5 ml Methylenchlorid und 5 ml Pyridin gelöst und bei 0°C 20 µl Acetylchlorid zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Minuten bei 0°C und für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden weitere 20 µl Acetylchlorid zugegeben und der Ansatz für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird eingeengt und der Rückstand mit Ether gewaschen.

Ausbeute: 51 mg (47% der Theorie),

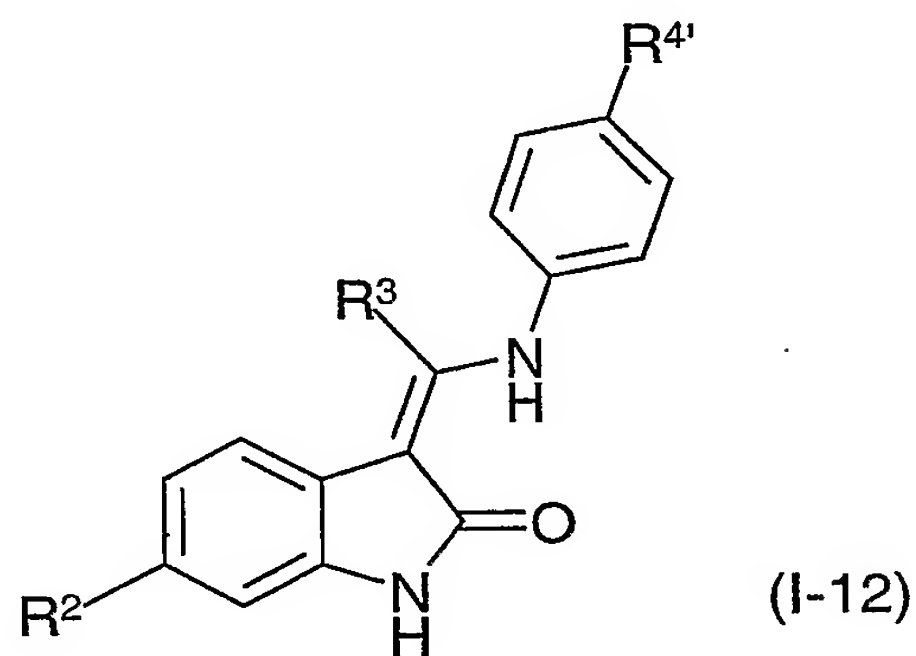
R<sub>f</sub>-Wert: 0.30 (Kieselgel, Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01)

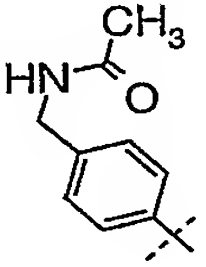
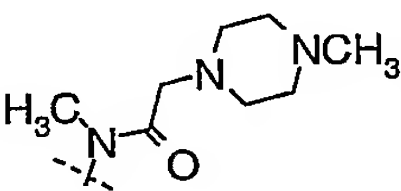
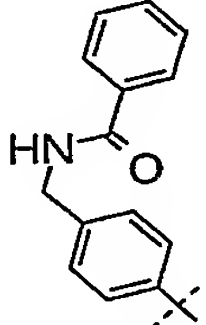
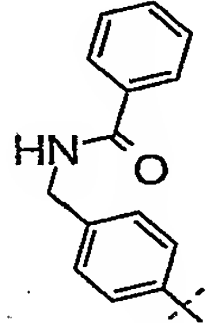
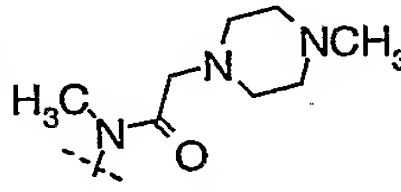
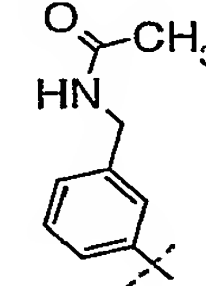
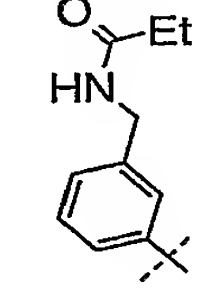
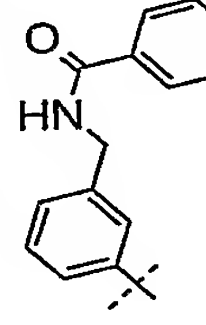
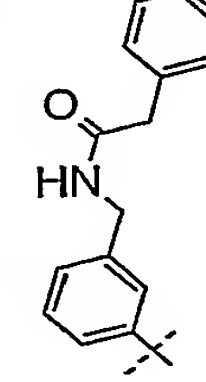
Fp. 219-220 °C

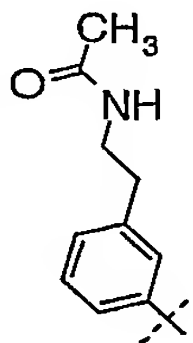
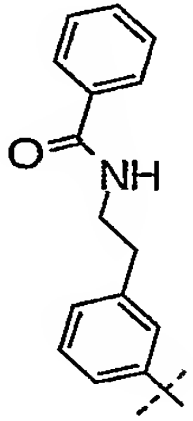
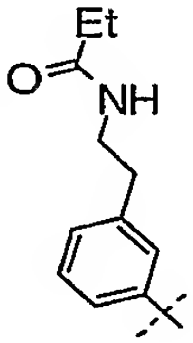
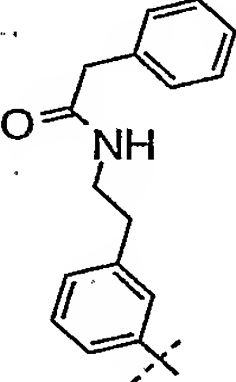
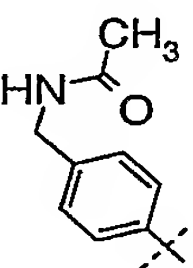
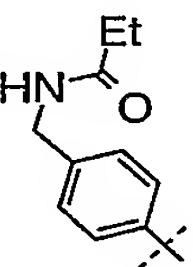
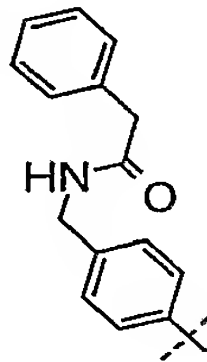
C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

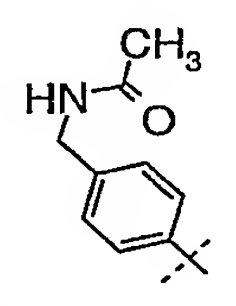
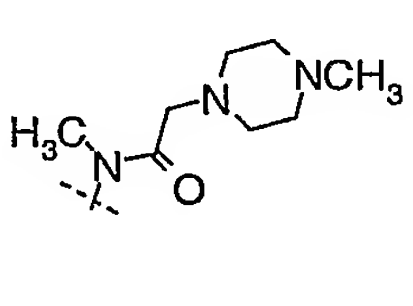
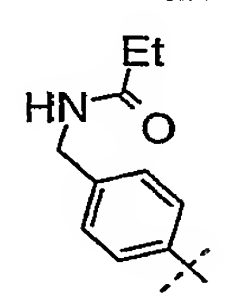
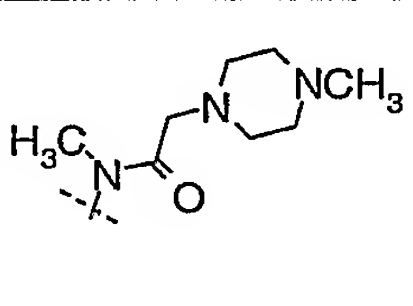
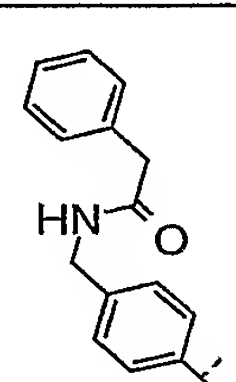
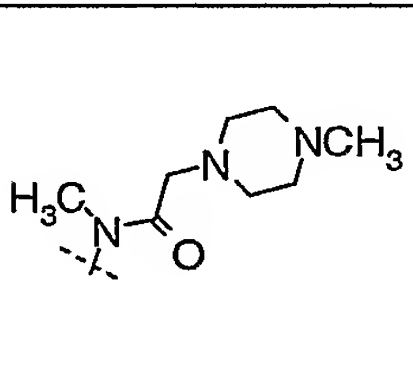
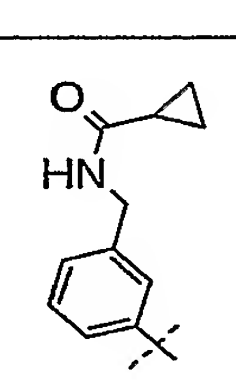
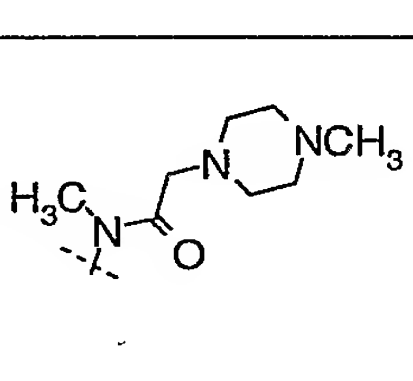
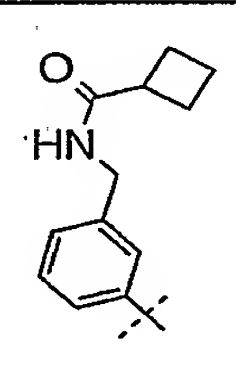
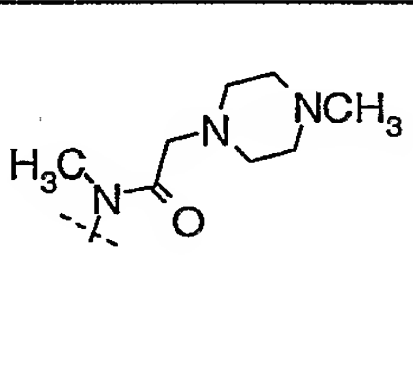
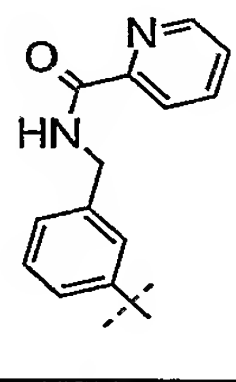
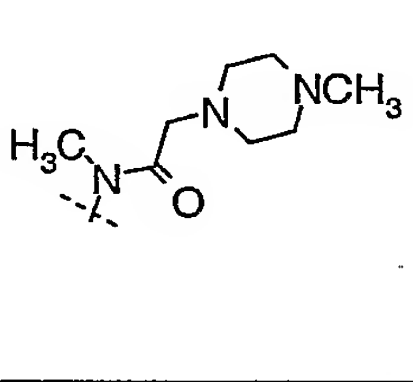
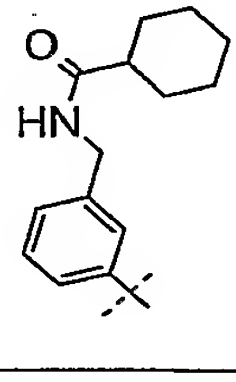
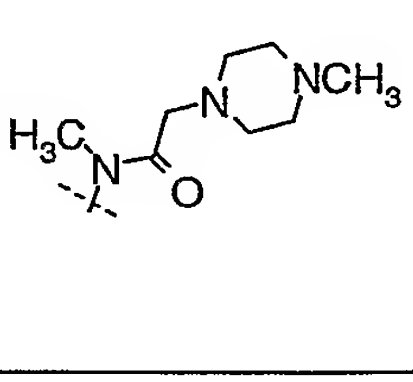
Massenspektrum: m/z = 473/475 [M-H]<sup>+</sup>

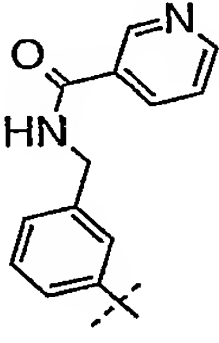
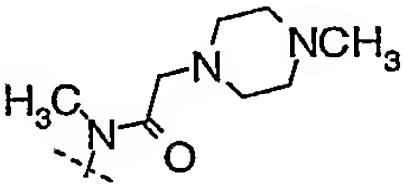
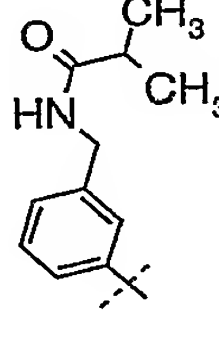
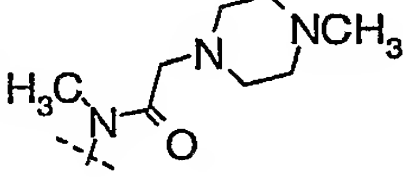
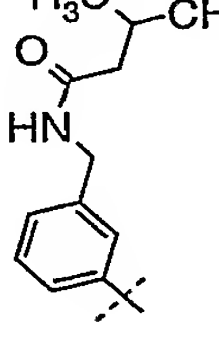
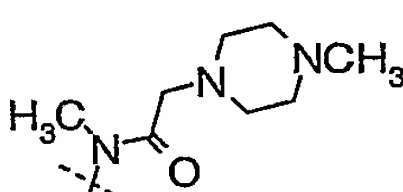
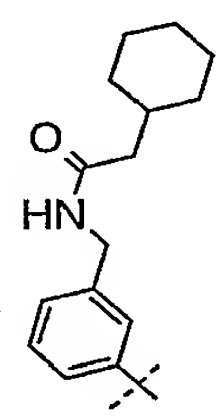
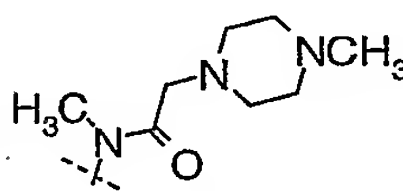
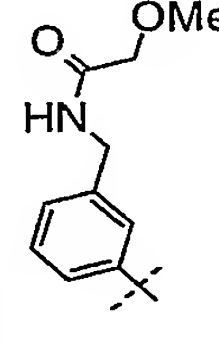
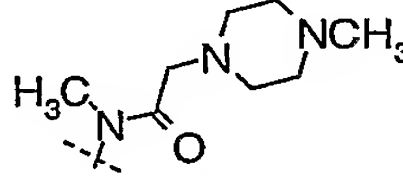
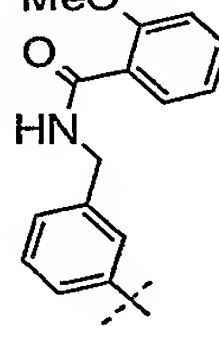
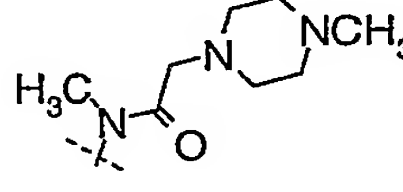
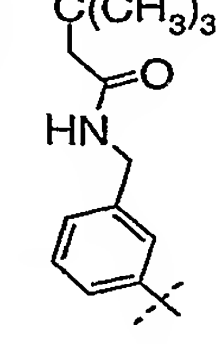
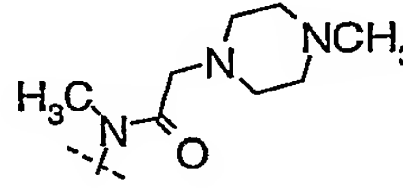
Analog Beispiel 12.0 werden folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I-12 hergestellt:

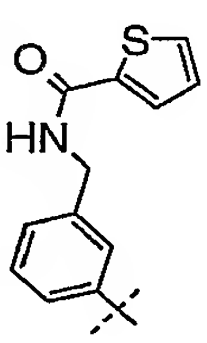
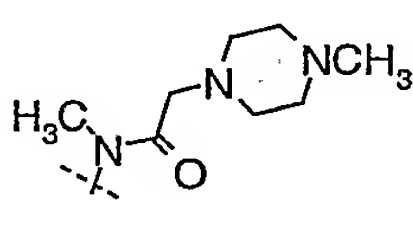
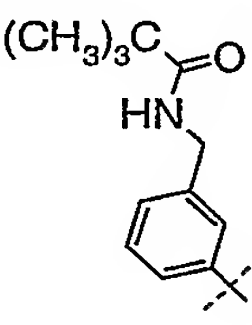
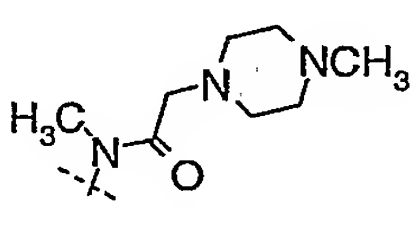
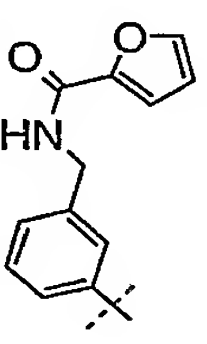
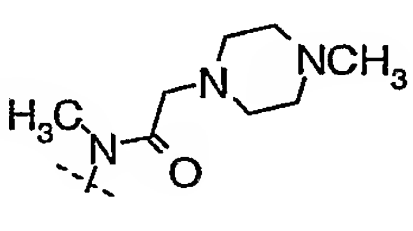
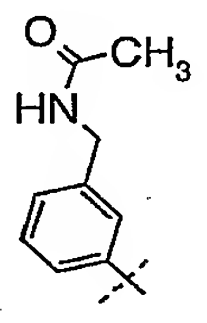
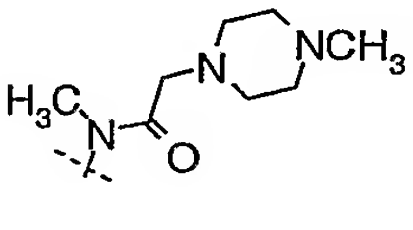
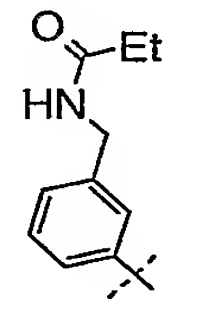
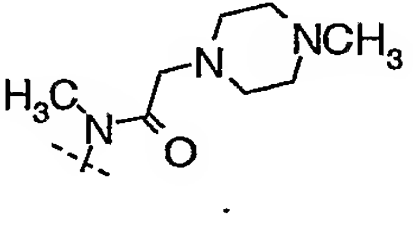
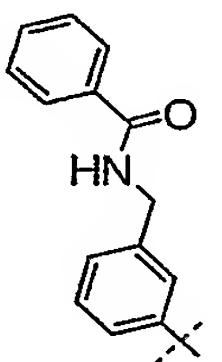
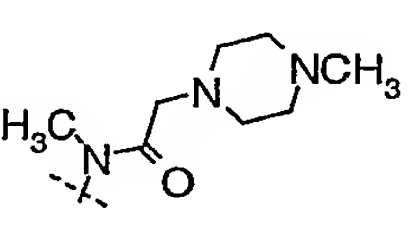
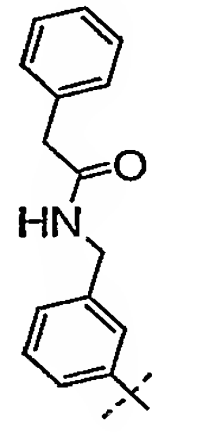
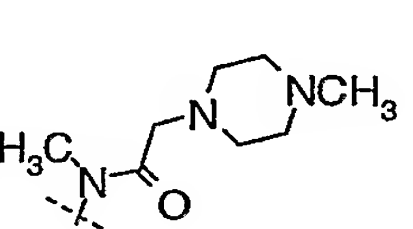


Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summen- formel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
12.1	-Cl			8.0	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	585/587 [M-H] <sup>-</sup>	252- 255	0.25 (B)
12.2	-Cl		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	7.0	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> ClN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	535/537 [M-H] <sup>-</sup>	238 (Zer.)	0.45 (B)
12.3	-Cl			8.0	C <sub>37</sub> H <sub>37</sub> ClN <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	647/649 [M-H] <sup>-</sup>	282- 284	0.40 (B)
12.4	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	457 [M-H] <sup>-</sup>	245- 250	0.40 (C)
12.5	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	471 [M-H] <sup>-</sup>	212- 214	0.35 (D)
12.6	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>32</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	519 [M-H] <sup>-</sup>	237- 240	0.40 (D)
12.7	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	533 [M-H] <sup>-</sup>	187- 190	0.30 (D)

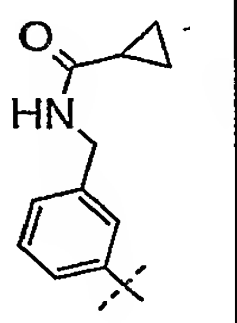
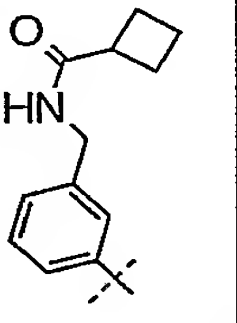
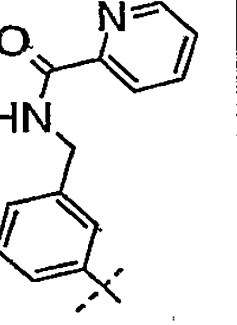
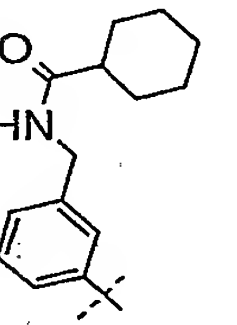
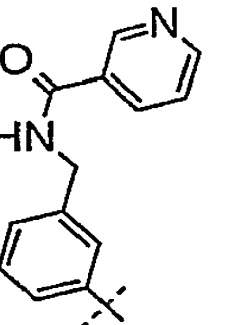
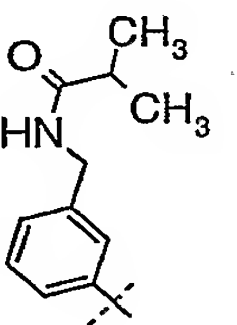
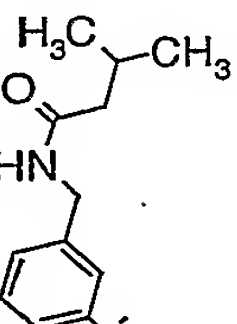
12.8	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.1	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	471 [M-H] <sup>-</sup>	234- 237	0.30 (D)
12.9	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.1	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	533 [M-H] <sup>-</sup>	144- 150	0.45 (C)
12.10	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.1	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	485 [M-H] <sup>-</sup>	235- 237	0.25 (D)
12.11	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.1	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	547 [M-H] <sup>-</sup>	217- 220	0.30 (D)
12.12	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.2	C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	457 [M-H] <sup>-</sup>	112- 120	0.25 (D)
12.13	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.2	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	586 [M+H] <sup>+</sup>	176- 180	0.30 (D)
12.14	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.2	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	535 [M+H] <sup>+</sup>	80- 85	0.35 (D)

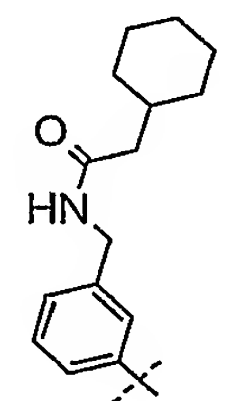
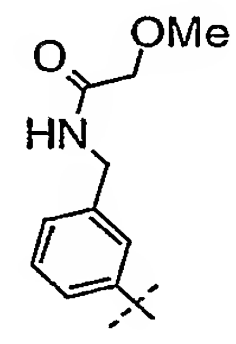
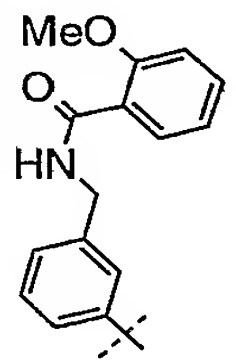
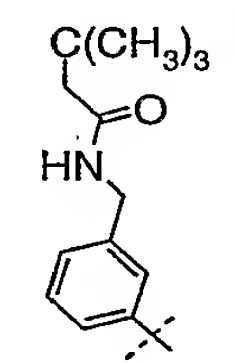
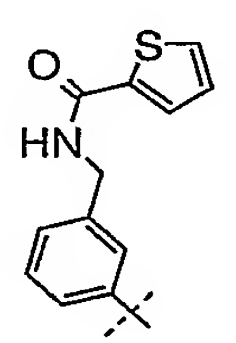
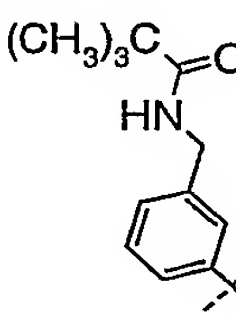
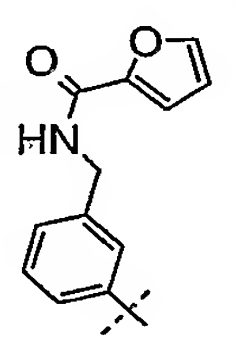
12.15	-F			9.3	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	569 [M-H] <sup>-</sup>	230- 235	0.35 (D)
12.16	-F			9.3	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	583 [M-H] <sup>-</sup>	205- 210	0.30 (D)
12.17	-F			9.3	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	645 [M-H] <sup>-</sup>	217- 220	0.35 (D)
12.18	-F			9.6	$C_{34}H_{37}FN_6O_3$	597 [M+H] <sup>+</sup>	209- 212	0.30 (D)
12.19	-F			9.6	$C_{35}H_{39}FN_6O_3$	611 [M+H] <sup>+</sup>	190- 193	0.30 (D)
12.20	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 [M+H] <sup>+</sup>	160- 163	0.30 (D)
12.21	-F			9.6	$C_{37}H_{43}FN_6O_3$	639 [M+H] <sup>+</sup>	223- 227	0.30 (D)

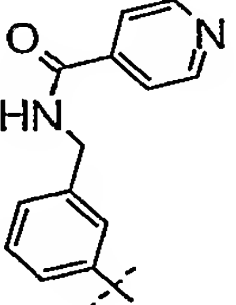
12.22	-F			9.6	$C_{36}H_{36}FN_7O_3$	634 [M+H] <sup>+</sup>	170- 175	0.25 (D)
12.23	-F			9.6	$C_{34}H_{39}FN_6O_3$	599 [M+H] <sup>+</sup>	194- 196	0.20 (D)
12.24	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 [M+H] <sup>+</sup>	197- 200	0.70 (E)
12.25	-F			9.6	$C_{38}H_{45}FN_6O_3$	653 [M+H] <sup>+</sup>	130- 135	0.75 (E)
12.26	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_4$	601 [M+H] <sup>+</sup>	155- 159	0.60 (E)
12.27	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_4$	663 [M+H] <sup>+</sup>	168- 172	0.35 (C)
12.28	-F			9.6	$C_{36}H_{43}FN_6O_3$	627 [M+H] <sup>+</sup>	85- 90	0.35 (C)

12.29	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_3S$	639 [M+H] <sup>+</sup>	170- 175	0.25 (C)
12.30	-F			9.6	$C_{35}H_{41}FN_6O_3$	613 [M+H] <sup>+</sup>	242- 245	0.30 (C)
12.31	-F			9.6	$C_{35}H_{35}FN_6O_4$	623 [M+H] <sup>+</sup>	155- 160	0.65 (F)
12.32	-F			9.6	$C_{32}H_{35}FN_6O_3$	571 [M+H] <sup>+</sup>	190- 195	0.60 (F)
12.33	-F			9.6	$C_{33}H_{37}FN_6O_3$	585 [M+H] <sup>+</sup>	203- 209	0.65 (E)
12.34	-F			9.6	$C_{37}H_{37}FN_6O_3$	633 [M+H] <sup>+</sup>	145- 150	0.60 (F)
12.35	-F			9.6	$C_{38}H_{39}FN_6O_3$	647 [M+H] <sup>+</sup>	148- 151	0.65 (F)



12.36	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	485 [M+H] <sup>+</sup>	216- 220	0.35 (D)
12.37	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	499 [M+H] <sup>+</sup>	214- 217	0.35 (D)
12.38	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	522 [M+H] <sup>+</sup>	205- 210	0.35 (D)
12.39	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>32</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	527 [M+H] <sup>+</sup>	235- 237	0.35 (D)
12.40	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	520 [M-H] <sup>-</sup>	135- 140	0.20 (D)
12.41	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>29</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	487 [M+H] <sup>+</sup>	210- 215	0.20 (D)
12.42	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	501 [M+H] <sup>+</sup>	202- 206	0.25 (D)

12.43	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>33</sub> H <sub>37</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	541 [M+H] <sup>+</sup>	198- 203	0.35 (D)
12.44	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	489 [M+H] <sup>+</sup>	173- 177	0.35 (D)
12.45	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>33</sub> H <sub>31</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	549 [M-H] <sup>-</sup>	202- 207	0.50 (C)
12.46	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	513 [M-H] <sup>-</sup>	203- 209	0.45 (C)
12.47	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	527 [M+H] <sup>+</sup>	245- 250	0.35 (C)
12.48	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	501 [M+H] <sup>+</sup>	248- 252	0.45 (C)
12.49	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>30</sub> H <sub>27</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	511 [M+H] <sup>+</sup>	216- 219	0.30 (C)

12.50	-F		-CH <sub>2</sub> -NMe <sub>2</sub>	9.0	C <sub>31</sub> H <sub>28</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	522 [M+H] <sup>+</sup>	167- 170	0.20 (D)
-------	----	---	------------------------------------	-----	--	---------------------------	-------------	-------------

\*Fließmittelgemische:

(A): Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 20:1:0,01

(B): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,01

(C): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 19:1

(D): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9:1:0,1

(E): Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 8:2:0,2

(F): Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 9:1

alternativ wurden als Acylierungsmittel verwendet:

Benzoylchlorid, Propionylchlorid, Phenylacetylchlorid, Cyclopropancarbonylchlorid, Cyclobutancarboxylchlorid, Pyridin-2-yl-carboxylchlorid, Pyridin-3-yl-carboxylchlorid, Pyridin-4-yl-carboxylchlorid, Cyclohexylcarbonylchlorid, Isobutyrylchlorid, 3-Methylbutyrylchlorid, Cyclohexylmethylcarbonylchlorid, Methoxyacetylchlorid, 2-Methoxybenzoylchlorid, tert.-Butylacetylchlorid, Thiophen-2-carboxylchlorid, Pivaloylchlorid, 2-Furoyl-chlorid

### Beispiel 13.0

#### 3-Z-[1-(4-Trimethylammoniummethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid

200 mg 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 10.1) werden in 40 ml Aceton gelöst und 250 ml Methyljodid zugegeben. Der Ansatz wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der ausgefallene Rückstand abgesaugt. Das Produkt wird bei 80°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (83% der Theorie),

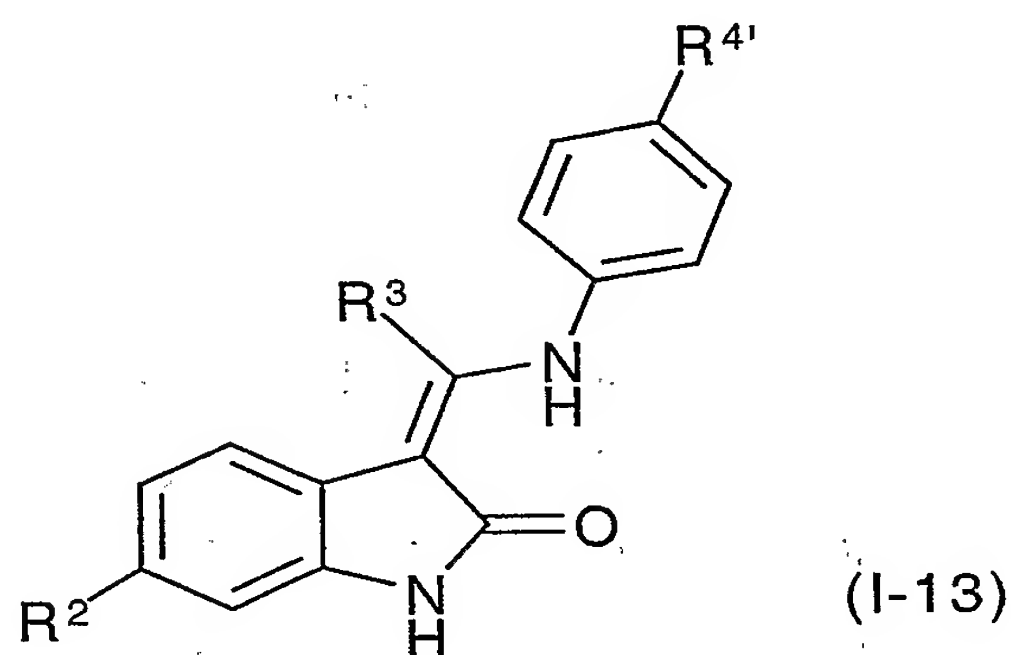
$R_f$ -Wert: 0.50 (Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1)

Fp. 210 °C

$C_{28}H_{29}FN_3O_3I$

Massenspektrum:  $m/z = 474 [M+H]^+$

Analog Beispiel 13.0 wird folgende Verbindung der allgemeinen Formel I-13 hergestellt:



Bei- spiel	$R^2$	$R^3$	$R^{4'}$	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	$R_f$ - Wert*
13.1	-F			10.3	$C_{28}H_{29}FN_3O_3I$	474 $[M+H]^+$	150	0.50 (A)

\*Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

Beispiel 14.0

3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon-iodid

170 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon (Edukt 10.50) werden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst und 390 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin-nitrat und 330 ml Diethylisopropylamin zugegeben. Der Ansatz wird für 10 Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel eingeeengt, Wasser zugegeben und der ausgefallene Rückstand abgesaugt. Das Produkt wird bei 80°C getrocknet.

Ausbeute: 150 mg (81% der Theorie),

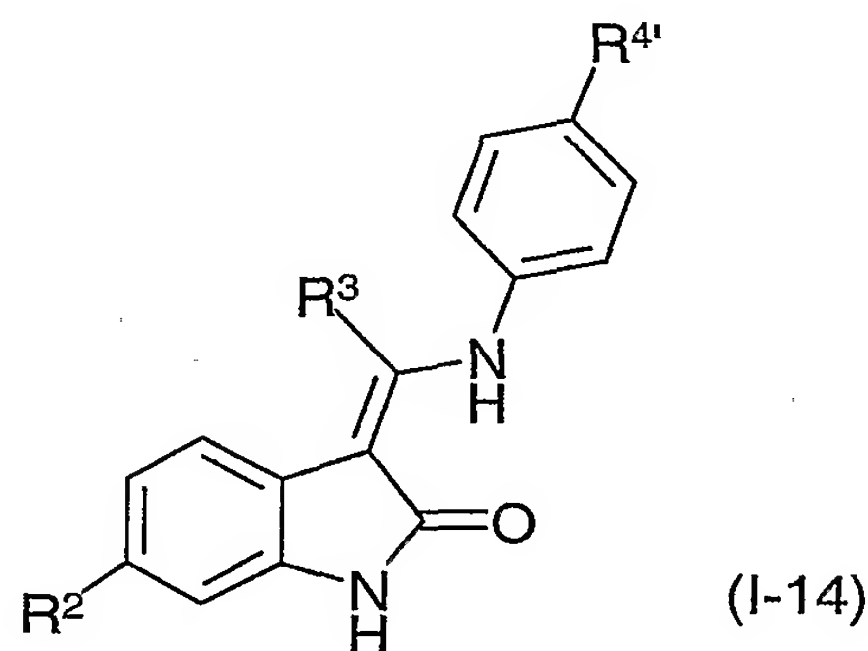
R<sub>f</sub>-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Essigsäure = 5:1:0,1)

Fp. 290 °C

C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

Massenspektrum: m/z = 474 [M+H]<sup>+</sup>

Analog Beispiel 14.0 wird folgende Verbindung der allgemeinen Formel I-14 hergestellt:



Bei- spiel	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Edukt	Summenformel	Massen- spektrum	Fp. [°C]	R <sub>f</sub> - Wert*
14.1	-F			10.64	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>3</sub>	474 [M+H] <sup>+</sup>	305	0.70 (A)

\*Fließmittelgemische:

(A): Reversed Phase RP8, Methanol/Kochsalzlösung(5%) = 4:1

### Beispiel 15

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

### Beispiel 16

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.

Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

### Beispiel 17

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Herstellung:

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.

Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden

Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

### Beispiel 18

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	350,0 mg
(2) Milchzucker	136,0 mg
(3) Maisstärke	80,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	30,0 mg
(5) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>



600,0 mg

**Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilkerbe. Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

**Beispiel 19**

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

**Beispiel 20**

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

**Zusammensetzung:**

(1) Wirkstoff	350,0 mg
---------------	----------

125

(2) Maisstärke getrocknet	46,0 mg
(3) Milchzucker pulverisiert	30,0 mg
(4) Magnesiumstearat	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

**Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

**Beispiel 21**

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

1 Zäpfchen enthält:

Wirkstoff	100,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 1500)	600,0 mg
Polyethylenglykol (M.G. 6000)	460,0 mg
Polyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
	2 000,0 mg

**Herstellung:**

Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (2) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (4) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (5) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (6) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (7) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (8) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (9) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (10) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (11) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (14) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (15) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (16) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (17) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (18) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (19) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (20) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (23) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (25) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (26) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (27) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (28) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (29) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (30) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (31) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (32) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (34) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (35) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (36) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (37) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (38) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (39) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (40) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (41) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (42) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (43) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (44) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (45) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (46) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (47) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

- (48) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (49) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (50) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (51) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (52) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (53) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (54) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (55) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (56) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (57) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (58) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (59) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (60) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (62) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon



- (64) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (65) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (66) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (67) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (68) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (69) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (70) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (71) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (73) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (74) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (75) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (76) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (77) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (78) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (79) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon



- (80) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (81) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (82) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (83) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (84) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (85) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (86) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (87) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (88) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (89) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (90) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (91) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (92) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (93) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (94) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (95) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (96) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (97) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (98) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (99) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (100) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (101) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (104) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (105) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (106) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (107) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (108) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (109) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (110) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (111) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (112) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (113) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (114) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (115) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (116) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (117) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (118) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (119) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (120) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (121) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (122) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (123) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (124) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (125) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (126) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (127) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (128) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (129) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (131) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (132) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (133) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (134) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (135) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (136) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (137) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (138) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (139) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (140) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (141) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (142) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

- (143) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (144) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (145) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (146) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (147) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (148) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (149) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (150) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (151) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (152) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (153) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (154) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (155) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (156) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (157) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (158) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

- (159) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (160) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (161) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (162) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (163) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (164) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (165) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (166) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (167) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (168) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (169) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (170) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (171) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (172) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (173) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (174) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon



- (175) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (176) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (177) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (178) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (179) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (180) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (181) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (182) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (183) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-carbonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (184) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (185) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (186) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (187) 3-Z-[1-(3-(Dimethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (188) 3-Z-[1-(3-(Methylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (189) 3-Z-[1-(3-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (190) 3-Z-[1-(3-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon



- (191) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (192) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (193) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (194) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (195) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (196) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (197) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl-sulfonyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (198) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (199) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (200) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (201) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (202) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (203) 3-Z-[1-(4-(Methylethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (204) 3-Z-[1-(4-(Methylpropylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (205) 3-Z-[1-(4-(Methylbenzylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (206) 3-Z-[1-(4-(Diethylamino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

- (207) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl-methylen)]-6-brom-2-indolinon
- (208) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (209) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (210) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (211) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (212) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (213) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (214) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (215) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (216) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (217) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (218) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (219) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (220) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (221) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (222) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

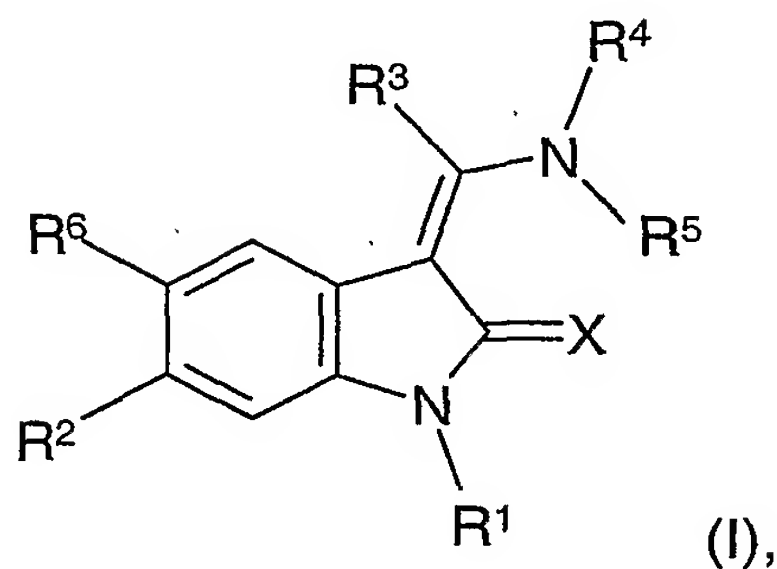
- (223) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (224) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (225) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (226) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethoxy-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (227) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (228) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-carboxymethylamino-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (229) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (230) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(N-methyl-carboxymethylamino)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

In den obigen Tabellen bedeuten

Me Methyl,  
Et Ethyl,  
Pr Propyl,  
nPr n-Propyl,  
iPr Isopropyl,  
nBu n-Butyl,  
tBu tert.-Butyl und  
Bn Benzyl.

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoffatom,

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom,

R<sup>2</sup> ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom oder eine Cyanogruppe,

R<sup>3</sup> eine Phenylgruppe oder eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-atom oder durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxygruppe monosubstituierte Phenylgruppe, wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die monosubstituierten Phenylgruppen zusätzlich in 3- oder 4-Position

durch ein Fluor-, Chlor- oder Brom-atom,

durch eine Cyanogruppe

durch eine C<sub>1-3</sub>-Alkoxy- oder C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-amino-gruppe,

durch eine Cyano-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylamino-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, Amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-4-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe,

durch eine Carboxy-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl-amino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-gruppe,

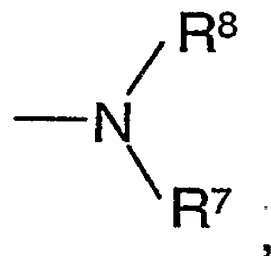
substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

R<sup>4</sup> eine Phenylgruppe oder eine

durch eine endständig durch eine Amino-, Guanidino-, Mono- oder Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-, N-[ω-Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-C<sub>2-3</sub>-alkyl]-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-, N-Methyl-(C<sub>3-4</sub>-alkyl)-amino-, N-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-N-benzylamino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-amino-, N-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxycarbonyl)-C<sub>1-4</sub>-alkylamino-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-, Imidazol-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Azetidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, Thiomorpholin-4-yl-gruppe substituierte C<sub>1-3</sub>-Alkyl-gruppe,

durch eine Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-sulfonyl-, 2-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-ethoxy-, 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-, {ω-[Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino]-(C<sub>2-3</sub>-alkyl)}-N-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, 1-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-imidazol-2-yl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-sulfonyl-gruppe, oder

durch eine Gruppe der Formel



in der

R<sup>7</sup> eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-, C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-, C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkylsulfonyl-gruppe und

R<sup>8</sup> eine C<sub>1-3</sub>-Alkyl-, ω-[Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino]-C<sub>2-3</sub>-alkyl-, ω-[Mono-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino]-C<sub>2-3</sub>-alkyl-gruppe, oder

eine endständig durch eine Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-amino-, Piperazin-1-yl- oder 4-(C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-piperazin-1-yl-gruppe substituierte (C<sub>1-3</sub>-Alkyl)-carbonyl-, (C<sub>4-6</sub>-Alkyl)-carbonyl-, oder Carbonyl-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-gruppe bedeuten,

monosubstituierte Phenylgruppe ist,

wobei alle im Rest R<sup>4</sup> enthaltenen Dialkylaminogruppen auch in quaternisierter Form vorliegen können, beispielsweise als N-Methyl-(N,N-dialkyl)-ammoniumgruppe, wobei das Gegenion vorzugsweise ausgewählt ist aus Iodid, Chlorid, Bromid, Methylsulfonat, para-Toluolsulfonat, oder Trifluoracetat,

R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom und

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei die oben erwähnten Alkylgruppen lineare und verzweigten Alkylgruppen einschließen, in denen zusätzlich ein bis 3 Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sein können,

wobei zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein kann, beziehungsweise in Form eines Prodrug-Restes vorliegen kann, beispielsweise in Form einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe oder in Form einer in vivo in eine Imino- oder Aminogruppe überführbaren Gruppe,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>3</sup> eine

durch eine C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl-aminogruppe,

durch eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Carboxy-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkoxy-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Di-(C<sub>1-2</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-2</sub>-Alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Thiophen-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Furan-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Phenyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (2-(C<sub>1-4</sub>-Alkoxy)-benzoyl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-2-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-3-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (Pyridin-



4-yl-carbonyl)-amino-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-3</sub>-Alkyl-piperazin-1-yl-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe,

durch eine Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-amino-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-gruppe,

substituierte Phenylgruppe ist.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind und

R<sup>3</sup> eine durch eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-gruppe substituierte Phenylgruppe ist.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, in der

X, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert sind und

R<sup>2</sup> ein Fluor- oder Chlor-atom ist.

5. Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon

(b) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

(c) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(3-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon

- (d) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (e) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (g) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (i) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (j) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (k) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-fluor-2-indolinon
- (l) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (m) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (n) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-chlor-2-indolinon
- (o) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (p) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-phenyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon
- (q) 3-Z-[1-(4-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-(4-(2-carboxy-ethyl)-methylen]-6-brom-2-indolinon

sowie deren Salze.

6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.

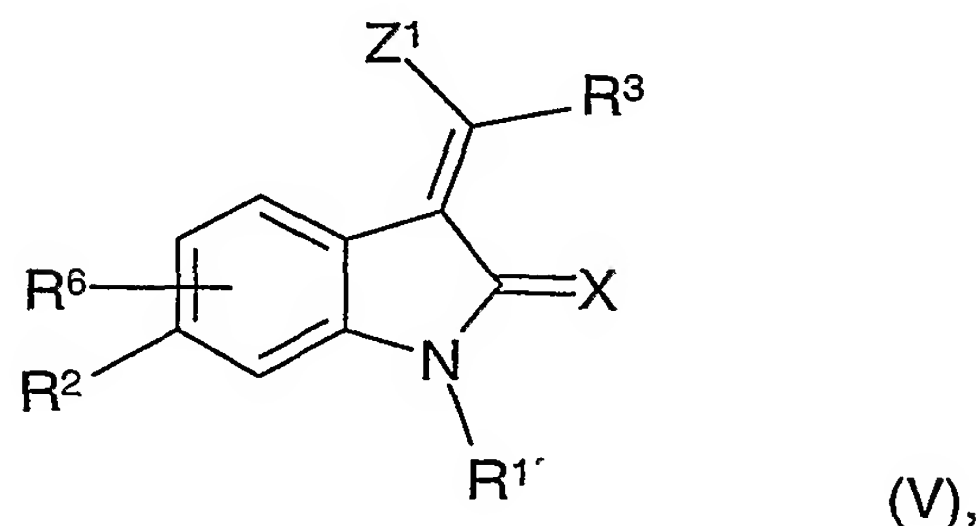
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 5, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 6, neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, oder eines physiologisch verträglichen Salzes nach Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, oder ein physiologisch verträgliches Salz nach Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß

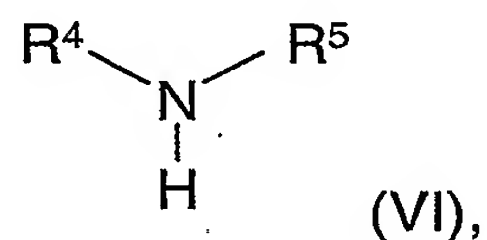
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

die Reste  $Z^1$  und  $R^3$  gegebenenfalls die Positionen tauschen können,

X, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>6</sup> wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,  
 R<sup>1'</sup> die für R<sup>1</sup> eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei R<sup>1</sup> auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,  
 und Z<sup>1</sup> ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyloxygruppe, bedeutet,  
 mit einem Amin der allgemeinen Formel

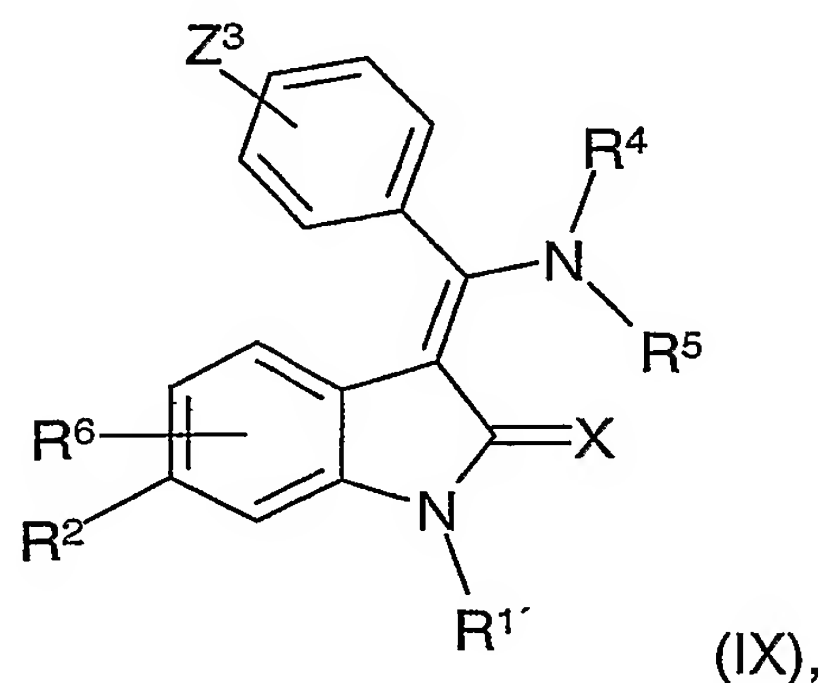


in der

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> wie eingangs erwähnt definiert sind, umgesetzt wird  
 und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase,

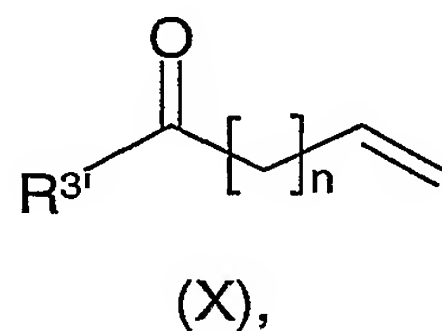
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R<sup>3</sup> eine durch eine Carboxy-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Aminocarbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkylamino)-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenyl- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>2-3</sub>-alkenylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $X$  wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,  
 $R^{1'}$  die für  $R^1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei  $R^{1'}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann, und  
 $Z^3$  eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom oder eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie das Chlor-, Brom- oder Iodatome oder die Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Alken der allgemeinen Formel

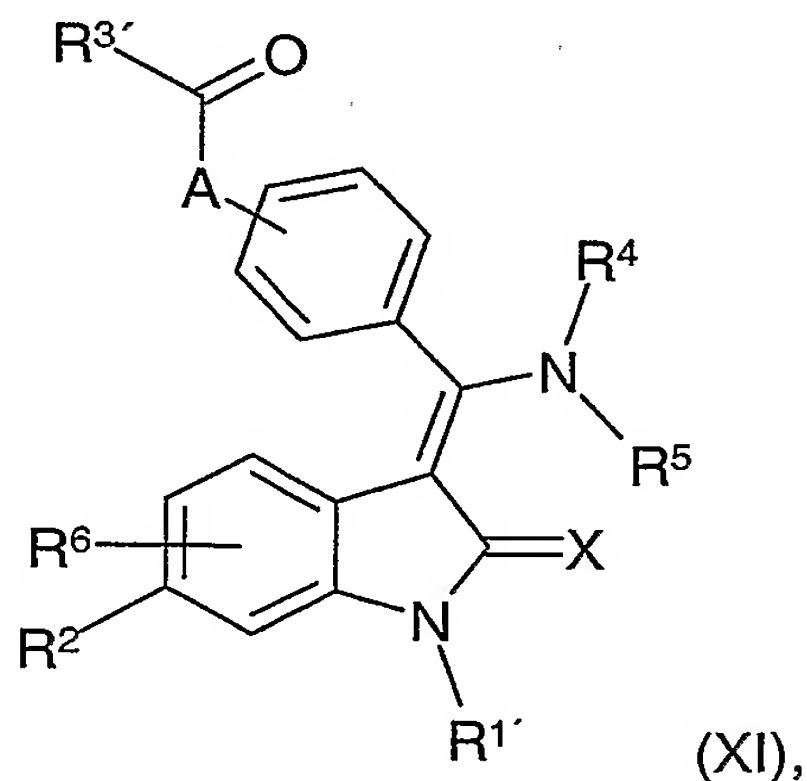


in der

$R^{3'}$  eine Amino-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-, Di-(C<sub>1-3</sub>-alkylamino)- oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxygruppe und  $n$  die Zahl 0 oder 1 bedeutet, umgesetzt wird;

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R^3$  eine durch eine Carboxy-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, Aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl-, (C<sub>1-3</sub>-Alkylamino)-carbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkyl- oder Di-(C<sub>1-3</sub>-alkyl)-aminocarbonyl-C<sub>1-3</sub>-alkylgruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe darstellt,

eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und X wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind,

$R^{1'}$  die für  $R^1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe darstellt, wobei  $R^{1'}$  auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann,

A eine  $C_{2-3}$ -Alkenylgruppe und

$R^{3'}$  eine Hydroxy-,  $C_{1-4}$ -Alkoxy-, Amino-, ( $C_{1-3}$ -Alkylamino)- oder Di-( $C_{1-3}$ -alkyl)-amino-  
gruppe darstellt, hydriert wird

und anschließend gegebenenfalls verwendete Schutzgruppen für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben abgespalten wird,

und anschließend gegebenenfalls eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

eine Amino- oder Alkylaminogruppe mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylamino-verbindung übergeführt wird, oder

eine Dialkylaminogruppe mittels Alkylierung in eine entsprechende Trialkylammoniumverbindung übergeführt wird

eine Amino- oder Alkylamino-gruppe mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonyl-verbindung übergeführt wird, oder

eine Carboxygruppe mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonyl-verbindung übergeführt wird, oder

eine Nitrogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird, oder

eine Cyanogruppe mittels Reduktion in eine entsprechende Aminomethylverbindung übergeführt wird, oder

eine Arylalkyloxygruppe mittels Säure in eine entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird, oder

eine Alkoxycarbonylgruppe mittels Verseifung in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird, oder

eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-amino-gruppe substituierte Phenylgruppe mittels Umsetzung mit einer entsprechenden die Amidino-gruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07961

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/34 C07D403/12 C07D401/12 C07D409/12 C07D405/12  
A61K31/404 A61K31/4045 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 18734 A (SPEVAK WALTER ; MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT) 6 April 2000 (2000-04-06) abstract claims	1-10
P,A	WO 03 026650 A (ALLERGAN INC) 3 April 2003 (2003-04-03) abstract claims page 10; examples 48-53,55 page 55; examples	1-10

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2003

Date of mailing of the international search report

21/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/07961

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 03 027102 A (ALLERGAN INC) 3 April 2003 (2003-04-03) abstract claims siehe Beispiele mit 6-F Substitution page 17 -page 24; examples ---	1-10
A	WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY C) 28 September 2000 (2000-09-28) abstract claims siehe Beispiele mit 6-Br Substitution page 20 -page 21; examples; table 1 -----	1-10

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/07961

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.: **1-10 (in part)**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
**See supplemental sheet PCT/ISA/210**
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.2

Claims: 1-10 (in part)

The current Claims 1-10 relate to compounds defined by a desirable characteristic or property, namely "prodrug radical".

The claims therefore encompass all products, etc., that have this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products, etc. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the compounds in terms of the desired result. This lack of clarity too is such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire scope of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the products that are encompassed by the definition of Formula (I).

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07961

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0018734	A	06-04-2000	DE 19844003 A1	30-03-2000
			DE 19937496 A1	15-02-2001
			AT 243195 T	15-07-2003
			AU 763361 B2	17-07-2003
			AU 6086399 A	17-04-2000
			BG 105327 A	31-12-2001
			BR 9914065 A	19-06-2001
			CA 2342622 A1	06-04-2000
			CN 1319090 T	24-10-2001
			DE 59906030 D1	24-07-2003
			DK 1115704 T3	29-09-2003
			EE 200100184 A	15-08-2002
			WO 0018734 A1	06-04-2000
			EP 1115704 A1	18-07-2001
			HR 20010216 A1	30-04-2002
			HU 0104973 A2	29-04-2002
			JP 2002525356 T	13-08-2002
			NO 20011477 A	22-03-2001
			PL 346898 A1	11-03-2002
			SK 4032001 A3	06-11-2001
			TR 200100854 T2	21-12-2001
<hr/>				
WO 03026650	A	03-04-2003	WO 03026650 A1	03-04-2003
			US 2003130328 A1	10-07-2003
			US 6559173 B1	06-05-2003
<hr/>				
WO 03027102	A	03-04-2003	WO 03027102 A1	03-04-2003
<hr/>				
WO 0056710	A	28-09-2000	AU 3505000 A	09-10-2000
			EP 1165514 A1	02-01-2002
			JP 2002540097 T	26-11-2002
			WO 0056710 A1	28-09-2000
			US 6350747 B1	26-02-2002
			US 6498176 B1	24-12-2002
			US 2002099071 A1	25-07-2002
<hr/>				

# INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07961

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/34 C07D403/12 C07D401/12 C07D409/12 C07D405/12  
A61K31/404 A61K31/4045 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 18734 A (SPEVAK WALTER ; MEEL JACOBUS C A VAN (AT); TONTSCH GRUNT ULRIKE (AT) 6. April 2000 (2000-04-06) Zusammenfassung Ansprüche ---	1-10
P, A	WO 03 026650 A (ALLERGAN INC) 3. April 2003 (2003-04-03) Zusammenfassung Ansprüche Seite 10; Beispiele 48-53, 55 Seite 55; Beispiele --- -/-	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

14. Oktober 2003

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

21/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stix-Malaun, E

# INTERNATIONALES RESEARCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07961

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	<p>WO 03 027102 A (ALLERGAN INC)  3. April 2003 (2003-04-03)  Zusammenfassung  Ansprüche  siehe Beispiele mit 6-F Substitution  Seite 17 -Seite 24; Beispiele  ---</p>	1-10
A	<p>WO 00 56710 A (GLAXO GROUP LTD ;MCNUTT  ROBERT WALTON JR (US); GLENNON KIMBERLEY  C) 28. September 2000 (2000-09-28)  Zusammenfassung  Ansprüche  siehe Beispiele mit 6-Br Substitution  Seite 20 -Seite 21; Beispiele; Tabelle 1  -----</p>	1-10



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/07961

### Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-10 (partly)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

### Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

#### Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-10 (partly)

Die geltenden Patentansprüche 1-10 beziehen sich auf Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich "prodrug-Rest". Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte etc. liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindungen über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Produkte, die unter die Definition der Formel (I) fallen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07961

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0018734 A	06-04-2000	DE 19844003 A1	30-03-2000
		DE 19937496 A1	15-02-2001
		AT 243195 T	15-07-2003
		AU 763361 B2	17-07-2003
		AU 6086399 A	17-04-2000
		BG 105327 A	31-12-2001
		BR 9914065 A	19-06-2001
		CA 2342622 A1	06-04-2000
		CN 1319090 T	24-10-2001
		DE 59906030 D1	24-07-2003
		DK 1115704 T3	29-09-2003
		EE 200100184 A	15-08-2002
		WO 0018734 A1	06-04-2000
		EP 1115704 A1	18-07-2001
		HR 20010216 A1	30-04-2002
		HU 0104973 A2	29-04-2002
		JP 2002525356 T	13-08-2002
		NO 20011477 A	22-03-2001
		PL 346898 A1	11-03-2002
		SK 4032001 A3	06-11-2001
		TR 200100854 T2	21-12-2001
WO 03026650 A	03-04-2003	WO 03026650 A1	03-04-2003
		US 2003130328 A1	10-07-2003
		US 6559173 B1	06-05-2003
WO 03027102 A	03-04-2003	WO 03027102 A1	03-04-2003
WO 0056710 A	28-09-2000	AU 3505000 A	09-10-2000
		EP 1165514 A1	02-01-2002
		JP 2002540097 T	26-11-2002
		WO 0056710 A1	28-09-2000
		US 6350747 B1	26-02-2002
		US 6498176 B1	24-12-2002
		US 2002099071 A1	25-07-2002